Chemie

Über 3,4-substituierte Pyridine

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau

vorgelegt von

Horst Wührmann

aus Breslau

Breslau 1939

Dissertationsdruckerei R. Nischkowsky ⟨v. Heydebrand⟩

Referent: Prof. Dr. E. Koenigs.
Korreferent: Prof. Dr. W. Hückel.

Examen rigorosum 21. Dezember 1938.

Gedruckt mit Genehmigung der
Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Schlesischen Friedrich-Wilhelm-Universität
zu Breslau.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Das Pyridin setzt der Substitution eines Kernwasserstoffatoms, besonders durch einen negativen Substituenten, erheblichen Widerstand entgegen. Bei der Nitrierung der Pyridinbase nach Friedl [1]) wird eine Temperatur von 300° angewendet, die für organische Substanzen unverhältnismäßig hoch ist. Und selbst bei diesen extremen Bedingungen sind die Ausbeuten sehr mäßig und steigen nicht über 20 % der Theorie. Decker und Marckwald [2]) erklären diese Erscheinung durch die acidificierende Wirkung des Pyridinstickstoffs, der dem Eintritt eines negativen Substituenten großen Widerstand bietet. Durch die Einführung eines Substituenten erster Ordnung in den Pyridinkern steigt die Reaktionsfähigkeit der sonst im Vergleich zum Benzol so schwer angreifbaren Base ganz erheblich. So gelang es E. Koenigs und K. Freter [3]), das 4-Oxy-Pyridin zu nitrieren. Es entstand dabei 4-Oxy-3-nitro-pyridin in befriedigender Ausbeute. Dieses ortho-disubstituierte Pyridinderivat hat sich nun als Ausgangssubstanz für den Aufbau weiterer, wertvoller Verbindungen als geeignet erwiesen. Vor allem hat die Pyridinchemie durch das von E. Koenigs und K. Freter [3]) zuerst dargestellte, äußerst reaktionsfähige 4-Chlor-3-nitropyridin eine wertvolle Bereicherung erfahren, und wie Bremer [4]), Reitmann [5]) und L. Werner [6]) in ihren Arbeiten gezeigt haben, sind eine Fülle neuer Verbindungen so der Synthese zugänglich geworden. Recht deutlich wird der Wert dieser Verbindung durch die Ricininsynthese von Reitmann [7]), der ausgehend vom 4-Chlor-3-nitro-pyridin durch Umsetzung mit Methylalkohol zunächst 4 - Methoxy - 3 - nitro - pyridin darstellte, das er zur weiteren Synthese benutzte. An diesem

---

1) Friedl, B **45**, 428 (1912)
2) H. Decker, J. pr. Ch. [2], **45**, 52, (1892); W. Marckwald, B. **26**, 2187, (1893)
3) E. Koenigs u. K. Freter, B. **57**, 1187, (1924).
4) O. Bremer, A. **514**, 279 (1934); A. **518**, 274 (1935); A. **521**, 286 (1936).
5) Veröffenti. d. I.G., Medizin u. Chemie, Bd. 2, 384.
6) L. Werner, Dissert. Breslau 1937.
7) Veröffentlichung der I.G., Medezin u. Chemie, Bd. 2, 384.

Beispiel ist zu sehen, wie sehr das 4-ständige Chloratom durch die ortho-ständige Nitrogruppe aktiviert ist. An sich ist ja das Chloratom in 4-Stellung schon durch den para-ständigen Ringstickstoff angeregt. Im Hinblick auf die pharmakologische Bedeutung vieler Pyridinderivate war eine Fortsetzung der Untersuchungen in ähnlicher Richtung wünschenswert. Da das 4-Pyridon als Ausgangssubstanz für die Darstellung des Perabrodils technisch hergestellt wird, standen mir ausreichende Mengen von 4-Pyridonnitrat für meine Versuche zur Verfügung (Perabrodil ist ein Diaethanolamin-salz der 3,5-Dijod-4-pyridinessigsäure und findet als Röntgenkontrastmittel der Niere Verwendung).

Es war das Ziel der vorliegenden Arbeit nach Reduktion der Nitrogruppe in 3-Stellung, ausgehend vom entstandenen 3-Amino-pyridin, das in 4-Stellung einen Substituenten trägt, zu bisher unbekannten Verbindungen zu gelangen und ferner in die gegenseitige Beeinflussung der beiden benachbarten Substituenten Einblick zu erhalten.

Zu allen Umsetzungen wurde statt des unbeständigen und nicht leicht zu handhabenden Chlor-nitro-pyridins das beständige 4-Aethoxy-3-nitro-pyridin I verwendet. Die Reaktionsfähigkeit der Aethoxylgruppe ist im allgemeinen etwas geringer als die des Chloratoms; doch darauf kam es bei den folgenden Versuchen in erster Linie nicht an. 4-Chlor-3-nitro-pyridin gibt zum Beispiel mit wässriger Ammoniaklösung glatt 4-Amino-3-nitro-pyridin, während das 4-Aethoxy-3-nitro-pyridin gegen heiße wässrige Ammoniaklösung beständig ist. Mit alkoholischer Hydrazinhydratlösung entsteht dagegen auch aus dem Aethoxynitro-pyridin schon bei Wasserbadtemperatur 4-Hydrazino-3-nitro-pyridin [8]). Ein weiterer Vorzug der Aethoxylverbindung ist die Anwesenheit eines relativ neutralen Substituenten in Gestalt der Aethoxylgruppe, die jeder Zeit durch Spaltung mit wässriger Salzsäure in die aktivere Hydroxylgruppe übergeführt werden kann. Auch dieser Umstand hat sich vor allem bei Reaktionen an der 3-ständigen Aminogruppe, bei denen eine ungeschützte Hydroxylgruppe gestört hätte, als sehr vorteilhaft erwiesen.

Wegen der Reaktionsträgheit des Pyridins ist das 3-Nitropyridin durch direkte Nitrierung von Pyridin unter sehr energischen Bedingungen nur mit geringer Ausbeute zu erhalten [9]).

---

[8]) E. Koenigs u. K. Ferter, B. 57, 1187 ff. (1924).
[9]) Friedl, B. 45, 428, (1912).

Damit ist das 3-Amino-pyridin, das Friedl aus dem 3-Nitro-pyridin durch Reduktion mit Zinnchlorür darstellte, auch nicht in wünschenswert leichter Weise zugänglich, zumal es für den Aufbau weiterer Pyridinderivate große Bedeutung erlangt hat. Es lag daher nahe, zu versuchen, die Hydroxylgruppe im 4-Oxy-3-nitro-pyridin durch Wasserstoff zu ersetzen, um so zum 3-Nitro-pyridin zu gelangen. Dieses Ziel war am ehesten über das 4-Hydrazino-3-nitro-pyridin zu erreichen. Es gelang auch tatsächlich durch oxydative Abspaltung des Hydrazinrestes mit Kupferacetat in essigsaurer Lösung das 3-Nitro-pyridin in mittelmäßiger Ausbeute zu erhalten. Ein analoger Weg ist von Räth [10]) eingeschlagen worden, der bei dem 2-Hydrazino-5-Nitropyridin den Hydrazinrest mit Kupfersulfat in schwefelsaurer Lösung abspaltete. Die Ausbeute betrug dabei 50 %. Bei meinen Versuchen wechselte die Ausbeute, betrug aber im Höchstfalle 80 %.

Zur Darstellung des 4-Hydrazino-3-nitro-pyridins wurde vom 4-Pyridon-nitrat ausgegangen, das nach den Angaben von Koenigs und Freter [11]) zum 4-Oxy-3-nitro-pyridin umgelagert wurde. Die Ausbeute ließ sich erhöhen, wenn statt eines Gemisches von gleichen Teilen konz. Schwefelsäure und rauchender Salpetersäure nur konz. Schwefelsäure mit einem Zusatz von 10 % rauchender Salpetersäure verwendet wurde. Die Ausbeute stieg so von 50—60 % bis auf 70—80 %. Bei größeren Zusätzen von Salpetersäure entsteht als unerwünschtes Nebenprodukt 4-Oxy-3,5-dinitro-pyridin. Das erhaltene Oxynitro-pyridin war jedoch stets von befriedigender Reinheit. Durch Chlorierung mit Pphosphorpentachlorid wurde aus dem Oxy-nitropyridin das salzsaure 4-Chlor-3-nitro-pyridin erhalten, das mit Aethylalkohol zum 4-Aethoxy-3-nitro-pyridin umgesetzt wurde. Mit Hydrazin reagierte die aus dem Salz frei gemachte Base zum 4-Hydrazino-3-nitro-pyridin II. Die oxydative Abspaltung gelang am besten in ca. 2 n-essigsaurer Lösung mit Kupferacetat.

Wenn die Ausbeuten in den einzelnen Reaktionsstufen auch befriedigend sind, so ist doch die Reaktionsfolge zu lang, um als neue Darstellungsmethode des 3-Nitro-pyridins in Frage zu kommen.

Das 3-Nitro-pyridin ließ sich mit Zinnchlorür in konz. Salzsäure nach den Angaben von Friedl zum 3-Amino-pyridin redu-

---

10) Räth, A. **486**, 95 (1931).
11) E. Koenigs u. Freter, B. **57**, 1187 (1924).

zieren. Auch die Reduktion mit Natriumsulfid gelang, doch entstand dabei zu ca. 30 % 3-Hydrazo-pyridin als Nebenprodukt.

Die in dieser Arbeit untersuchten in Ortho-Stellung disubstituierten Pyridine legten den Gedanken nahe, die Fähigkeit des Pyridins zu Kondensationen und Ringschlüssen in 3,4-Stellung zu untersuchen. Durch das Vorhandensein eines Heteroatoms im Ring sind wohl nicht alle Orthostellungen im Pyridin gleichwertig, und so nehmen die 3,4-substituierten Pyridine gegenüber den 2,3-disubstituierten Derivaten eine Sonderstellung ein. Das geht z. B. aus der einen Tatsache hervor, daß 3,4,Diamino-pyridin [12]) ein sehr beständiger Stoff ist, während das 2,3,Diamin eine recht oxydable Substanz ist.

Die folgenden Versuche sollten die Möglichkeit, in 3,4-Stellung einen weiteren heterocyklischen Ring anzubauen, feststellen. In der Benzolreihe sind nun Phentriazine bekannt, die aus den Formyl- bzw. Acetyldirevaten des o-Nitro-phenylhydrazins über die entsprechenden Aminoverbindungen dargestellt wurden. Bischler [13]), der die o-Nitro-phenylhydrazin-Reihe näher untersucht hat, stellte zunächst die Formylverbindung des o-Nitro-phenylhydrazins her, die er mit Natriumamalgam in Alkohol reduzierte. Es trat dabei sofort Ringschluß unter Wasserabspaltung zum Dihydro-phentriazin ein, das mit Ferricyankalium zum Triazin oxydiert werden konnte.

Ich versuchte nun mit dem vorliegenden o-Nitro-pyridylhydrazin ein analoges Triazin darzustellen. Es wurde zunächst die Acetylverbindung durch Umsetzung der Ausgangssubstanz mit einem Gemisch von Essigsäureanhydrid und Acetylchlorid dargestellt. Von dem dabei entstehenden salzsauren Acetylderivat III ist zu erwähnen, daß die Verbindung mit Alkali, oder Ammoniak eine tiefrote Färbung gibt, die im Gegensatz zu der von Koenigs und Freter [14]) beobachteten Verfärbung des 4-Hydrazino-3-nitro-pyridins beim Erwärmen nicht verschwindet, sondern sogar längeres Kochen verträgt.

Das salzsaure Acetylderivat wurde mit Zinnchlorür und Salzsäure reduziert, wobei gleichfalls Ringschluß eintrat, und das Zinndoppelsalz des Dihydro-triazins erhalten wurde. Schon das orangefarbene Zinnsalz oxydierte sich an der Luft unter Rotfärbung zur Triazinverbindung. Die freie Base, ein 3,4-Pyrido-3′-methyl-1′-2′4′-triazin IV, konnte in schlechter Ausbeute aus dem Zinndoppelsalz durch Zersetzen mit starker

---

[12]) E. Koenigs, Kinne u. Weiß, B. **57**, 1172 (1924).
[13]) Bischler, B. **22**, 2804, (1889).
[14]) E. Koenigs u. K. Freter, B. **57**, 1187, (1924).

Natronlauge gewonnen werden. Die schlechte Ausbeute beim Zersetzen des Doppelsalzes, das selbst in guter Ausbeute anfällt, hat ihre Ursache in der überraschend großen Beständigkeit des Salzes. So läßt sich diese Zinnverbindung z. B. durch Schwefelwasserstoff überhaupt nicht zerlegen. Erst beim Kochen mit starker Natronlauge tritt Zersetzung ein, und das Triazin läßt sich mit Aether extrahieren. Das Zinn konnte im Verbrennungsrückstand des Zinndoppelsalzes als Zinndioxyd nachgewiesen werden. Es handelt sich hier vermutlich um ein Komplexsalz (vielleicht Innerkomplexsalz), in dem der basische Bestandteil und das Zinn im Komplex fest gebunden sind, während das Chlor als Anion außerhalb steht, was auch mit der Tatsache übereinstimmt, daß sich in der wässrigen Lösung des Zinndoppelsalzes mit Silbernitrat Chlorionen nachweisen lassen. Vielleicht liegt auch eine Verbindung vom Typus der in neuerer Zeit bekanntgewordenen Chelate vor, die sich z. T. als äußerst stabil erwiesen haben. Das Pyridomethyltriazin hat ausgesprochen basische Eigenschaften und ist recht beständig.

Bei dem Chinaldin sind die Wasserstoffatome der Methylgruppe, die sich in Ortho-Stellung zum Ringstickstoff befindet. so reaktionsfähig, daß sich das Chinaldin mit Aldehyden unter Wasserabspaltung kondensieren läßt. Bei dem vorliegenden Methyltriazin ist die Methylgruppe zwei Stickstoffatomen benachbart. Es lag daher nahe, eine ähnliche Reaktion mit einem Aldehyd durchzuführen. Bei dem Versuch, das Methyltriazin mit Benzaldehyd zu kondensieren, zeigte es sich aber, daß die Methylgruppe nicht reaktionsfähig war.

Um an weiteren Beispielen zu erfahren, wie weit die Analogie des 4-Hydrazino-3-nitro-pyridins mit dem Ortho-nitro-phenyl-hydrazin geht, wurde versucht, die Knorrsche Antipyrinsynthese, die durch Kondensation von Phenylhydrazin mit Acetessigester zunächst zum 1-Phenyl-3-methyl-pyrazolon führt, auch auf das Nitro-pyridyl-hydrazin anzuwenden. Mit 4-Hydrazino-pyridin ist diese Reaktion bereits von Koenigs, Weiß und Zscharn [15]) durchgeführt worden. Mit dem entsprechenden Ortho-nitro-derivat dagegen noch nicht. In der Benzolreihe ist nur ein 2-Nitro-1-phenyl-3-methyl-chlor-pyrazol bekannt [16]), da bei der Kondensation von Ortho-nitro-phenyl-hydrazin mit Acetessigester nur das Nitro-phenyl-hydrazon des

---

15) Koenigs, Weiß u. Zscharn, B. **59**, 320, (1926).
16) Michaelis, A. **378**, 319, (1911).

Acetessigesters entsteht, das sich erst beim Erhitzen mit Phosphoroxychlorid auf 150° in das Chlorpyrazol verwandelt.

Das Pyridil-methyl-pyrazolon entsteht ohne weiteres aus 4-Hydrazino-pyridin durch Kondensation mit Acetessigester. Bei meinen Versuchen mit dem entsprechenden Nitroderivat zeigte es sich jedoch, daß in Analogie zur Benzolreihe nur das Nitro-pyridyl-hydrazon V entsteht. Die Reaktion macht also nach der Wasserabspaltung zwischen der Carbonylgruppe des Acetessigesters und den beiden Wasserstoffatomen des Hydrazinrestes Halt. Der Ringschluß unter Alkoholaustritt zum Pyrazolon findet selbst bei energischen Kondensationsbedingungen nicht statt, sondern es entstehen dann dunkle, undefinierbare Reaktionsprodukte. So konnte ich weder durch direkte Umsetzung der beiden Komponenten noch durch Kochen in Eisessig oder mehrstündiges Erhitzen im Einschmelzrohr ein anderes Reaktionsprodukt als das Hydrazon isolieren. Beim Erhitzen im Einschmelzrohr wurden besonders dunkle, unreine Produkte erhalten. Es ist ohne Zweifel, daß die ortho-ständige Nitrogruppe die Ursache für dieses Verhalten ist. Die Tatsache, daß diese Behinderung in der Benzolreihe ebenfalls eintritt, vervollständigt die Analogie der beiden verglichenen Verbindungsreihen.

Es ist noch erwähnenswert, daß bei der Behandlung des 4-Hydrazino-3-nitro-pyridins mit siedender Natronlauge einmal aus der entfärbten Lösung in feinen, fast farblosen, schwach gelblichen Nadeln eine bei 125° bis 126° schmelzende Substanz ausfiel, deren Analyse jedoch auf keine der angenommenen Formeln paßte. Da die Konstitution der erhaltenen Verbindung nicht festgestellt werden konnte, war es auch schwer möglich, Schlüsse auf die Konstitution des bereits erwähnten, gefärbten Alkalisalzes zu ziehen. Das in der Benzolreihe aus dem Ortho-nitro-phenylhydrazin mit Alkali entstehende Azimidol [17]) ist ein hitzebeständiger Stoff und zeigt also in dieser Hinsicht ein anderes Verhalten, als das hier erhaltene Pyridinderivat.

Mit diesen Versuchen wurden die Untersuchungen in der Reihe des 4-Hydrazino-3-nitro-pyridins abgeschlossen.

Umsetzungen des 4-Aethoxy-3-amino-pyridins.

Das 4-Methoxy-3-amino-pyridin ist von Bremer [18]) aus dem Methoxy-nitro-pyridin dargestellt worden, aber seinerzeit

---

[17]) Nietzki, Braunschweig, B. **27**, 3381, (1894).
[18]) O. Bremer, B. **521**, 286, (1936).

für das 4-Chlor-3-amino-pyridin gehalten worden, da Bremer von dem 4-Chlor-3-nitro-pyridin ausgegangen war, das er mit Methylalkohol behandelte. Bremer ruduzierte die Nitroverbindung mit Natriumhydrosulfitlösung. Ich fand, daß sich die Nitrogruppe in guter Ausbeute mit Natriumsulfidlösung reduzieren läßt. Die Ausbeute wird merkwürdigerweise besser, wenn man zur Lösung 10—20 % Natriumhydrosulfid hinzufügt.

Im Gegensatz zum 3-Nitro-4-aethoxy-pyridin ist die Aethoxylgruppe in der Aminoverbindung recht fest an den Pyridinkern gebunden. Mit Hydrazinhydrat reagiert das Aethoxyamino-pyridin VI überhaupt nicht mehr. Eine Spaltung des Aethers konnte nur durch Behandlung der Base mit konz. Salzsäure bei 120° im Einschmelzrohr erreicht werden. So konnte das 4-Oxy-3-amino-pyridin durch 3-stündiges Erhitzen der Aethoxyverbindung auf 120° mit konz. Salzsäure im Einschmelzrohr erhalten werden, während bei dem Aethoxy-nitro-pyridin die Aethoxylgruppe schon durch längeres Kochen mit Wasser durch OH ersetzt wird.

Es wurden sämtliche für eine Aminogruppe charakteristischen Reaktionen durchgeführt und besonderes Augenmerk auf ein vom bereits näher untersuchten 3-Amino-pyridin abweichendes Verhalten gerichtet, das durch den benachbarten Substituenten verursacht worden sein mußte.

Zunächst wurde die Verbindung auf ihre Diazotierbarkeit untersucht. Das 3-Amino-pyridin läßt sich bekanntlich ohne weiteres unter den von den Aminen der Benzolreihe bekannten Bedingungen diazotieren, während sich das 4-Amino-pyridin ebenso wie das 2-Amino-pyridin nur nach einem besonderen Verfahren diazotieren lassen [19]).

Bei meinen Versuchen stellte es sich nun heraus, daß sich das 4-Aethoxy-3-amino-pyridin ebenso glatt diazotieren läßt, wie das 3-Amino-pyridin. Allerdings zeigt das dargestellte Diazoniumsalz ein von der monosubstituierten Pyridinbase völlig abweichendes Verhalten, worauf später noch einmal zurückgekommen werden soll. Die Diazotierung läßt sich in salz- oder schwefelsaurer Lösung unter Eiskühlung mit der berechneten Menge Natriumnitrit glatt durchführen.

Die folgenden Versuche hatten das Ziel durch Ersatz der Diazogruppe zu neuen Verbindungen zu gelangen. Es war das naheliegendste, das in schwefelsaurer Lösung diazotierte Amin zur Oxyverbindung zu verkochen. Das so entstandene 4-Aethoxy-3-oxy-pyridin sollte dann durch Spaltung des Aethers in

---

19) E. Koenigs, Kinne u. Weiß, B. **57**, 1172, (1924). Witt, B. **42**, 2953, (1909).

das 3,4-Dioxy-pyridin übergeführt werden. Das wäre um so wertvoller, als das Dioxy-pyridin bisher nur durch Decarboxylierung der Comenaminsäure dargestellt worden ist [20]) (Comenaminsäure wird aus Mekonsäure durch Kochen mit wässriger Ammoniaklösung dargestellt. Mekonsäure kommt als Naturstoff an die Opiumalkaliode gebunden im Mohn vor). Das 3,4-Dioxy-pyridin könnte für Kondensationsreaktionen wegen der Ortho-Stellung der beiden Hydroxylgruppen dieselbe Bedeutung erlangen, wie das Brenzkatechin in der Benzolreihe.

Bei dem Versuch, das 4-Aethoxy-3-Diazoniumsalz zu verkochen, mußte ich eine überraschend große Beständigkeit der Diazoniumverbindung feststellen. Selbst nach 30 Minuten langem Kochen in schwefelsaurer Lösung, wobei kaum eine Stickstoffentwicklung zu beobachten war, kuppelte die Lösung noch glatt mit β-Naphthol in alkalischer Lösung zu einem roten Farbstoff. Bei noch längerem Kochen verfärbte sich die Lösung nach rot bis dunkelrot, ohne die Fähigkeit zu kuppeln, zu verlieren. Als Erklärung für dieses Verhalten kann nur angenommen werden, daß die Aethoxylgruppe auf die benachbarte Diazogruppe einen stabilisierenden Einfluß ausübt. Beim Neutralisieren der Diazoniumsalzlösung scheidet sich ein gelbrotes Öl ab, das sich bald unter Schmierenbildung rot färbt. Durch Säurezusatz geht die ölige, trübe Ausscheidung mit prachtvoll roter Farbe in Lösung. Dieses Verhalten macht es wahrscheinlich, daß sich eine Verbindung vom Typus eines Diazoanhydrids ausbildet. Derartige Verbindungen entstehen in der Benzolreihe häufig bei der Diazotierung von o- und p-Amino-phenolen oder den entsprechenden Phenolaethern [21]). Nachdem alle Versuche, das Diazoniumsalz auch in sehr stark saurer Lösung zu verkochen, fehlgeschlagen waren, gelang es unter Anwendung von Kupferpulver eine Zersetzung herbeizuführen. Schon bei Zugabe einer geringen Menge Kupferpulver trat eine stürmische Stickstoffentwicklung ein, ohne daß die Lösung über Zimmertemperatur erwärmt zu werden brauchte.

Doch alle Versuche, ein 4-Aethoxy-3-oxy-pyridin zu isolieren, schlugen fehl. Aus der sodaalkalischen Lösung ließ sich dagegen ein leicht flüchtiges Öl isolieren, das als 4-Aethoxy-pyridin [22]) identifiziert werden konnte. Da die Diazogruppe nur durch Wasserstoff ersetzt werden kann, wenn ein Reduk-

---

[20]) J. pr. Ch. **19**, 203, (1879).
[21]) H. Schmidt, Dissert., Breslau 1937.
[22]) Peratoner, Azarello, R. A. L. (5), **15**, I, 142.

tionsmittel zugegen ist, muß angenommen werden, daß das Kupferpulver oder in Lösung gegangenes Cuprosalz, den Ersatz der Diazogruppe durch Wasserstoff bewirkt hatte. Es war auch ein großer Teil des Kupferpulvers in Lösung gegangen, der dann durch Schwefelwasserstoff wieder ausgefällt werden konnte. Das entstandene 4-Aethoxy-pyridin entsprach nur etwa 20 % der theoretisch möglichen Menge. Ob der gesuchte Halbaether wegen ungünstiger Löslichkeitsverhältnisse nicht isoliert werden konnte, oder ob die Reaktion in einer ganz anderen Richtung verlaufen war, konnte trotz der unter den verschiedensten Bedingungen angestellten Versuche nicht ermittelt werden. Der Halbaether ließ sich weder aus saurer noch aus sodaalkalischer Lösung ausaethern. Aus der Trockensubstanz der eingedampften sauren Lösung ließ sich mit Alkohol eine Substanz extrahieren, die sich mit Aether als amorpher, flockiger, weißer Niederschlag fällen ließ, der an der Luft nach kurzer Zeit zerfloß. Der Halbaether müßte analog den übrigen Oxypyridinen amphoter sein. Er müßte mit starken Mineralsäuren ein Salz bilden, aber auch ein Alkalisalz geben. Doch weder aus sodaalkalischer, noch aus essigsaurer Lösung konnte das unbekannte Reaktionsprodukt isoliert werden.

Es wurde nun versucht, das diazotierte Amin mit Kupferpulver in stark salzsaurer Lösung zu verkochen. Es gelang auch tatsächlich, auf diese Weise das bisher unbekannte 4-Aethoxy-3-chlor-pyridinVII darzustellen. Ebenso konnte das noch nicht bekannte 4-Aethoxy-3-brom-pyridin mit ca. 60%iger Ausbeute dargestellt werden, und das noch unbekannte 4-Aethoxy-3-jod-pyridin mit Kaliumcuprojodid in 40%iger Ausbeute. Die genannten Halogenderivate haben alle, wie erwartet, ausgesprochen basischen Charakter. Es sind durchweg farblose, bei Zimmertemperatur ölige, sehr leicht flüchtige Substanzen von eigenartigem, süßlichen Geruch.

Es sollten nun Versuche, die über die Haltfestigkeit der in 3-Stellung eingeführten Halogenatome Aufschluß bringen sollten, angestellt werden, zumal im 3-Halogen-pyridin und im 4-Oxy-3-Halogen-pyridin das Halogenatom sehr unbeweglich ist. Es wäre schon deswegen interessant die Frage zu beantworten, wie sich diese Beweglichkeit mit Veraetherung der Hydroxylgruppe ändern würde, und ob allgemein die Aethoxylgruppe einen Einfluß auf das orthoständige Halogenatom ausübt. Es ist hier noch zu erwähnen, daß es Weidel und Blau [23])

---

[23]) Weidel u. Blau, M. **6**, 651, (1885).

gelang, aus dem 3-Brom-pyridin durch Umsetzung mit Natriumaethylat bei 130° im Einschmelzrohr, das 3-Aethoxy-pyridin darzustellen. Durch Umsetzung mit Natriumaethylat müßte aus dem 4-Aethoxy-3-brom-pyridin ein 3,4-Diaethoxy-pyridin erhalten werden. Zu diesem Zwecke wurde das 4-Aethoxy-3-brom-pyridin mit Natriumaethylat 3 Stunden im Einschmelzrohr mit 130° erhitzt. In einer angesäuerten Probe ließen sich mit Silbernitrat jedoch keine Bromionen nachweisen; es war keine Bromabspaltung erfolgt. Der entsprechende Versuch wurde mit mehr Erfolg beim 4-Aethoxy-3-jod-pyridin durchgeführt. Mit Silbernitrat entstand ein deutlicher Niederschlag von Silberjodid. Doch wurde auch noch unverändertes Aethoxyjodpyridin gefunden. Daraufhin wurde derselbe Versuch 5 Stunden lang bei 160° durchgeführt. Es hatte sich dann alles Aethoxyjodpyridin umgesetzt. Doch war auch hier in schlechter Ausbeute nur 4-Aethoxy-pyridin zu isolieren und nicht der erwartete Diaether. Vielleicht war unter dem reduzierenden Einfluß des Natriumaethylats das Jod in 3-Stellung durch Wafferstoff ersetzt worden. Es ist auf Grund der durchgeführten Versuche nicht möglich zu sagen, in welcher Richtung die Reaktion sonst gegangen sein könnte. Es ist noch an dieser Stelle zu erwähnen, daß alle Versuche, das Aethoxybrom-pyridin nach Grignard reagieren zu lassen, fehlschlugen. Diese Tatsache deckt sich mit dem Verhalten aller bisher untersuchten Halogenpyridine, die gleichfalls keine Pyridylmagnesium-halogenide bilden.

Es lag schließlich nahe den Ersatz der Diazogruppe durch den Cyanrest durchzuführen. Daran knüpfte sich das Ziel durch Verseifung des entstandenen Nitrils eine in 4-Stellung substituierte Nicotinsäure zu erhalten. Es gelang auch tatsächlich in guter Ausbeute durch Anwendung der Sandmeyer'schen Reaktion aus dem diazotierten 4-Aethoxy-3-amino-pyridin durch Verkochen mit Kaliumcuprocyanid, das 4-Aethoxy-3-cyan-pyridin darzustellen VIII. Das 4-Methoxy-3-cyan-pyridin ist bereits von Reitmann [24]) auf ähnlichem Wege dargestellt worden, während das Aethoxyderivat bisher unbekannt war. Bei dem Versuch, das Nitril zunächt alkalisch zu verseifen, um den Aethoxylaether zu erhalten und so zu einer 4-Aethoxy-nicotinsäure zu gelangen, erwies es sich als außerordentlich widerstandsfähig gegen alkalische Verseifung. Weder stundenlanges Kochen unter Rückfluß mit alkoholischer Kalilauge, noch 3-stündiges Erhitzen im Einschmelzrohr führten zum Ziel. Das

---

[24]) Veröffentlichung der I.G., Medizin u. Chemie, B. **2**, 384.

Nitril konnte in beiden Fällen unverändert zurückerhalten werden. Erst die Anwendung von wässriger, konz. Salzsäure bei 120—130° hatte Erfolg. Freilich wurde bei dieser Behandlung der 4-ständige Aether ebenfalls gespalten. Es scheint so als ob gerade durch diese Aetherspaltung auch die Verseifung der Cyangruppe erleichtert wird. Ein ähnlicher Einfluß des 4-ständigen Substituenten war auch bei späteren Versuchen zu bemerken.

Auch die Stabilität der Aethoxy-brom-Verbindung gegen Natriumaethylat läßt den Schluß zu, daß die ortho-ständige Aethoxylgruppe die Reaktionsfähigkeit des Halogens zum mindesten nicht erhöht. Wie schon erwähnt wurde, gelang es Weidel und Blau, das 3-Brom-pyridin unter denselben Bedingungen mit Natriumaethylat zum 3- Aethoxy-pyridin umzusetzen.

Durch Verseifen des Aethoxy-cyan-pyridins mit wässriger konz. Salzsäure erhielt ich die 4-Oxy-nicotinsäure IX in nahezu quantitativer Ausbeute. Die 4-Oxy-nicotinsäure ist bereits von Kirpal [25]) durch Eintragen der diazotierten 4-Amino-pyridin-3-carbonsäure in Eiswasser dargestellt worden. Da die Nicotinsäure selbst bzw. ihre Derivate, eine große physiologisce (in gewissen Cofermenten) und vor allem pharmakologische Bedeutung haben, schien es lohnend, die substituierte Nicotinsäure näher zu untersuchen. (In der Nicotinsäure ist neuerdings ein wirksames Mittel gegen Pelargra erkannt worden, und Nicotinsäurediaethylamid ist das bekannte Coramin, ein Herzmittel mit ausgesprochener Kampferwirkung.) Vom pharmakologischen Gesichtspunkt aus wäre es wertvoll, zu Derivaten zu gelangen, in denen die Aethoxylgruppe in 4-Stellung noch erhalten ist, da im Pyridon die Giftigkeit der Pyridinbase zu sehr erhöht ist. Da die alkalische Verseifung des Nitrils nicht gelungen war, versuchte ich zunächst zum salzsauren Iminoaether zu gelangen, indem ich das Nitril mit alkolischer Salzsäure behandelte. Dieser Iminoaether wäre dann leicht in den entsprechenden Ester zu verwandeln gewesen. Bei dieser Behandlung hätte der Aether erhalten bleiben müssen. Als Ziel schwebte mir ein 4-Aethoxy-nicotinsäure-diaethylamid vor. Also ein substituiertes Coramin, das evtl. durch die Substitution eine günstige Veränderung in seiner pharmakologischen Wirkung erfahren könnte. Bei dem Versuch, den salzsauren Iminoaether darzustellen, zeigte es sich wieder, wie widerstandsfähig die CN-Bindung in 3-Stellung am Pyridin

---

25) Kirpal, M. **23**, 240, 246.

war. Nach stundenlangem Kochen mit alkoholischer Salzsäure wurde das Nitril unverändert zurückerhalten.

Jetzt blieb noch die Möglichkeit, durch Chlorierung an der Carboxylgruppe und an der Hydroxylgruppe der 4-Oxy-nicotinsäure zu einem reaktionsfähigeren Stoff zu gelangen, der dann durch anschließende Umsetzung mit Alkohol in den gesuchten Aethoxy-nicotinsäure-aethylester verwandelt werden könnte. Es war auch so möglich, in mäßig guter Ausbeute durch Chlorierung der Oxy-nicotinsäure und anschließende Umsetzung mit Alkohol, zu dem 4-Aethoxy-nicotinsäure-aethylester zu gelangen. Das chlorierte Zwischenprodukt wurde nicht isoliert, sondern sofort weiter umgesetzt. Es müßte ein 4-Chlor-nicotinsäure-chlorid sein. Die Umsetzung mit Alkohol zum Aethoxyester erfolgte schon beim Erhitzen auf dem Wasserbad. Dies läßt den Schluß zu, daß das durch den Ringstickstoff ohnehin angeregte Chloratom in 4-Stellung noch weiter aktiviert wird. Also eine analoge Erscheinung wie beim 4-Chlor-3-nitro-pyridin. Nach Arndt kommt ja die Fähigkeit, die Substituenten eines Nachbaratoms anzuregen, allen Atomgruppen mit einer doppelten oder dreifachen Bindung zu. Die Intensität der Aktivierung fällt mit folgender Reihe: SO_3R, NO_2, CN, COOR, CO, CHO. Aus dieser Reihe wird auch die große Reaktionsfähigkeit des Chloratoms im Chlornitro-pyridin verständlich. Es ist hierbei noch zu erwähnen, daß ein Veresterungsprodukt, das im Nebenversuch aus der 4-Oxy-nicotinsäure und Alkohol erhalten wurde, ausgesprochen saure Eigenschaften hat. Es ist löslich in Alkali und Ammoniak und unlöslich in verdünnten Säuren. Dieses Verhalten findet eine Parallele im 4-Oxy-3-nitro-pyridin, wo die Nitrogruppe die Acidität erhöht. Leider konnte der vermeintliche Oxy-nicotinsäure-aethylester nicht analysiert werden, da die vorhandene Menge allzu gering war, um eine Reinigung durch Destillation zuzulassen. Das erhaltene Produkt war bei Zimmertemperatur flüssig. Die Darstellung eines salzsauren Salzes gelang nicht.

Der dargestellte 4-Aethoxy-nicotinsäure-aethylester X ist eine relativ beständige Substanz, die ausgesprochen basischen Charakter besitzt.

Zur weiteren Umsetzung zum Coraminderivat wurde der Ester mit 99%igem Diaethylamin in alkoholischer Lösung im Einschmelzrohr 4 Stunden auf 130° erhitzt. Es wurde ein Stoff erhalten, dessen Pikrat eine Analyse ergab, deren Wert für N um rund 0,6 % von dem berechneten abwich. Auch eine Analyse des Nitrats stimmte mit dem berechneten Wert nicht

überein. Die erhaltene Verbindung müßte das 4-Aethoxy-nicotinsäure-diaethylamid sein XI. Die Versuche wurden nicht wiederholt, da inzwischen in dem hiesigen Institut eine einfachere und bessere Darstellung der Oxy-nicotinsäure von anderer Seite gefunden worden war, und es daher nicht lohnend schien, mit einem auf so komplizierte Weise gewonnenen Ausgangsmaterial weiter zu arbeiten.

Über das 4-Aethoxy-3-nitramino-pyridin und seine Derivate.

Während in der Benzolreihe Phenyl-nitramine nicht leicht zu erhalten sind und außerdem so unbeständig sind, daß sie sich sehr leicht zum o- und p-Nitranilin umlagern, sind die in der Pyridinreihe existierenden Nitramine durchaus beständige Substanzen, die teilweise ein recht merkwürdiges Verhalten zeigen. Bei dem Versuch, Anilin mit konz. Salpetersäure zu nitrieren, entstehen als Nebenprodukte Nitrophenole, die durch Oxydationsreaktionen an der ungeschützten Aminogruppe entstanden sind. In der Pyridinreihe läßt sich dagegen sowohl 4-Amino-pyridin als auch 2-Amino-pyridin mit guter Ausbeute in rauchender Salpetersäure zum 4-Nitramino-pyridin bzw. 2-Nitramino-pyridin nitrieren [26]). Alle 3 isomeren Nitramino-pyridine sind bekannt und als bei Zimmertemperatur beständige Substanzen beschrieben. Das 2-Nitramino-pyridin und das 4-Nitramino-pyridin lassen sich durch Erhitzen in konz. Schwefelsäure zum 2-Amino-3-Nitro und 2-Amino-5-Nitro bzw. 4-Amino-3-Nitro-pyridin umlagern. Die Nitrogruppe geht, wie das auch zu erwarten ist, in Ortho- und Para-Stellung.

Wie in vielen anderen Fällen nimmt das 3-substituierte Pyridin auch hier eine Sonderstellung ein. Das 3-Nitramino-pyridin ist von Tschitschibabin [27]) aus dem 3-Amino-pyridin durch vorsichtiges Nitrieren mit konz. Salpetersäure in konz. Schwefelsäure mit nur rd. 10%iger Ausbeute dargestellt worden. Für einen an späterer Stelle beschriebenen Parallelversuch stellte ich nach den Tschitschibabin'schen Angaben 3-Nitramino-pyridin dar und erhielt eine bessere Ausbeute.

Bei dem Versuch, das 3-Nitramino-pyridin umzulagern, stellte Tschitschibabin fest, daß eine Isomerisierung nicht möglich war. Beim Erhitzen des Nitramins in konz. Schwefelsäure oder Eisessig und Essigsäureanhydrid trat eine Gasentwicklung auf, und aus der Lösung konnte 3-Oxy-pyridin isoliert werden. Es

---

[26]) B. **57**, 1172, (1924).
[27]) Tschitschibabin, B. **60**, 2433, (1927).

hatte sich unter Abspaltung von Stickstoffoxydul (N_2O) die entsprechende Oxyverbindung gebildet [28]).

Es war nun eine interessante Aufgabe, zu untersuchen, ob aus dem 4-Aethoxy-3-Amino-pyridin ein Nitramin dargestellt werden könnte, und ob sich dieses 4-Aethoxy-3-Nitramino-pyridin würde isomerisieren lassen, oder wie das 3-Nitramino-pyridin in das Oxyderivat übergehen würde. Durch vorsichtiges Nitrieren des Aethoxy-amino-pyridins gelang es mir, das entsprechende Nitramin XII zu erhalten. Wurde die Nitrierung mit konz. Schwefelsäure und rauchender Salpetersäure bei tiefen Temperaturen durchgeführt, so ließ sich das Nitramin in Ausbeuten bis zu 70 % erhalten. Die Ausbeuten wechselten jedoch stark. Das 4-Aethoxy-3-nitramino-pyridin ist ein bei Zimmertemperatur einige Zeit haltbarer Stoff, der sich erst bei seinem Schmelzpunkt (93°) lebhaft, manchmal sogar explosionsartig zersetzt. Die Dauer der Haltbarkeit des Nitramins schwankt und ist wahrscheinlich von der Reinheit der Substanz abhängig. Einmal konnte das Nitramin mehrere Tage unzersetzt aufbewahrt werden; ein andermal zerfloß es schon nach 3—4 Stunden zu einer hellbräunlichen schmierigen Flüssigkeit. Das Nitramin hat mehr saure als basische Eigenschaften; es ist löslich in Alkalien und Ammoniak. Ferner in konz. Mineralsäuren.

Die Umlagerung wurde in konz. Schwefelsäure, konz. Bromwasserstoffsäure, Eisessig und Essigsäureanhydrid versucht. Eine Isomerisation gelang ausschließlich in Bromwasserstoffsäure mit 50%iger Ausbeute. Eine Säure, die sonst für derartige Zwecke kaum verwendet wird. Das Nitramin wurde in kalte Bromwasserstoffsäure eingetragen und dann langsam bis zum Sieden erhitzt. Schon bei 60° begann sich die gelbe Lösung rotbraun zu färben, und bei weiterem Erhitzen war neben einer lebhaften Gasentwicklung eine starke Bromabscheidung zu beobachten. Es wurde noch solange zum Sieden erhitzt, bis alles Brom entfernt und die Lösung wieder klar gelb geworden war. Durch Neutralisieren mit Kaliumcarbonat konnte das 4-Aethoxy-3-Amino-x-nitro-pyridin in schönen, gelben Nädelchen erhalten werden. Die Ausbeute an der Amino-nitro-Verbindung zeigt, daß sich mindestens 50 % des Nitramins unter dem Einfluß der Bromwasserstoffsäure isomerisiert hatten. Dagegen ist aus der Bromentwicklung zu schließen, daß die Reaktion auch nach einer anderen Richtung verlaufen sein mußte. Es ist ferner bemerkenswert, daß die

---

[28]) B. **60**, 2433, (1927).

4-ständige Aethoxylgruppe bei der Behandlung mit siedender Bromwasserstoffsäure nicht gespalten wurde, sondern mindestens zu 50 % erhalten geblieben war. Aus der Lösung ließ sich überhaupt keine Oxyverbindung, die ja bei einer evtl. Spaltung entstanden sein müßte, isolieren. Die Spaltung gelang später unter merkwürdigen Umsetzungen bei der Behandlung der Aethoxy-amino-nitro-Verbindung mit konz. Salzsäure im Einschmelzrohr.

Von Koenigs, Mields und Gurlt [29]) ist beobachtet worden, daß sich das 4-Nitramino-pyridin beim Erhitzen mit konz. Salzsäure zum 4-Chlor-pyridin umsetzt. Die Reaktion verläuft wahrscheinlich über die Diazoverbindung, die sich bei der Reduktion des Nitramins durch die Salzsäure bildet. Unter Freiwerden von Stickstoff, also regulärer Zersetzung des Diazoniumchlorids entstand dann das 4-Chlor-pyridin.

Die Reaktion könnte auch beim 4-Aethoxy-3-Nitraminopyridin in dieser Richtung verlaufen sein. Die Reduktion des Nitramins durch die Bromwasserstoffsäure zur Diazoverbindung würde die Bromausscheidung erklären, während die Gasentwicklung von der Zersetzung des Diazoniumsalzes herrühren könnte. In diesem Falle müßte die intermediär entstehende Diazoverbindung durch Abfangen mit einer auch in stark saurer Lösung kupplungsfähigen Komponente nachgewiesen werden können. Zu diesem Zweck wurde zu der noch kalten bromwasserstoffsauren Lösung des Nitramins etwas Dimethylanilin gegeben. Dimethylanilin hat ja durch sein in Para-Stellung zur methylierten Aminogruppe befindliches, stark angeregtes Wasserstoffatom eine hohe Kupplungsfähigkeit und kuppelt mit Diazoniumsalzen des Pyridins auch in stark saurer Lösung, während die entsprechenden Diazoverbindungen der Benzolreihe meist nur in essigsaurer Lösung mit Dimethylanilin kuppeln. In dem vorliegenden Fall konnte jedoch das Auftreten eines Farbstoffes nicht beobachtet werden. Auch konnte aus der Lösung kein 4-Aethoxy-3-brom-pyridin erhalten werden. Ein analoger Versuch, das Aethoxy-nitramino-pyridin in konz. Salzsäure umzulagern, mißlang. Doch konnte auch in diesem Falle das Auftreten von freiem Chlor mit Kaliumjodid und Stärkelösung nachgewiesen werden. Bei der Umsetzung des Nitramins mit konz. Jodwasserstoffsäure wurde analog eine starke Jodausscheidung beobachtet, ein Umlagerungsprodukt oder ein Aethoxy-jod-pyridin ließ sich auch hier nicht isolieren. Ebenso mißlang die Isomerisierung in konz.

---

[29]) E. Koenigs, Mields u. Gurlt, B. **57**, 1183, (1924).

Schwefelsäure, Eisessig und Essigsäureanhydrid. Bei Anwendung der zuletzt genannten Lösungsmittel konnte nur eine geringe Gasentwicklung beobachtet werden, die in keinem Verhältnis zur angewendeten Stoffmenge stand.

Es ist nämlich natürlich auch möglich, daß die Nebenreaktion so verlaufen ist, wie sie Tschitschibabin beim 3-Nitramino-pyridin beobachtet hatte. Die Gasentwicklung hätte dann vom Stichstoffoxydul herrühren müssen. In diesem Falle hätte das 4-Aethoxy-3-oxy-pyridin, dessen Isolierung schon einmal mißlungen war, entstehen müssen. Es ließ sich aber aus der Lösung bzw. aus dem Eindampfrückstand keine einheitliche Substanz isolieren. Aus der bromwasserstoffsauren Lösung konnte lediglich in geringer Menge ein gelbliches Öl mit Aether extrahiert werden, das nicht zur Kristallisation zu bringen war, und auch andere Eigenschaften besaß, als sie von einem 4-Aethoxy-3-oxy-pyridin zu erwarten gewesen wären.

Das wichtigste Ergebnis dieser Versuche war die Tatsache, daß sich das 4-Aethoxy-3-nitramino-pyridin nur in Bromwasserstoffsäure umlagern läßt. Das entstandene 4-Aethoxy-3-amino-x-nitro-pyridin war eine interessante Substanz, die bisher unbekannt war, und die das Ziel der weiteren Untersuchungen bilden sollte. Es ist noch an dieser Stelle zu erwähnen, daß bei dem Versuch, bei dem Nitramin eine Stickstoffoxydulabspaltung durch thermische Zersetzung zu erreichen, eine explosionsartige Zersetzung erfolgte. Die Abspaltung wurde im Vakuum durch Erhitzen bis dicht unterhalb des Schmelzpunktes versucht.

Es ist auffällig, daß auch über das Aethoxy-nitramino-pyridin kein 4-Aethoxy-3-oxy-pyridin zu erhalten war. Die Tendenz des Nitramins, sich zur Amino-nitro-Verbindung umzulagern, ist also anscheinend größer, als die, Stickstoffoxydul abzuspalten, und in die Hydroxylverbindung überzugehen. Die bereits erwähnten Versuche, die sich mit der Verkochung des Diazoniumsalzes befaßten, ergaben ebenfalls, daß die Einführung der Hydroxylgruppe schwierig, wenn nicht unmöglich ist. Auch der Ersatz des Halogens beim 4-Aethoxy-3-brom-pyridin durch die Atehoxylgruppe mißlang ja, wie bereits erwähnt wurde. Die gleiche Erscheinung, nämlich die Schwierigkeit, eine Hydroxyl- oder Atehoxylgruppe in 3-Stellung einzuführen, wenn in 4-Stellung noch ein Substituent vorhanden ist, ist bei im hiesigen Institut durchgeführten Versuchen beobachtet worden.

Worauf dieser Widerstand des Pyridinmoleküls gegen die Einführung zweier benachbarter Hydroxylgruppen beruht, läßt

sich noch nicht sagen. Die Comenaminssäure, die als Ausgangssubstanz bei der Darstellung des 3,4-Dioxy-pyridins dient [30]), wird ja aus Meconsäure, d. h. auf dem Wege der Synthese des Pyridinringes aus einem die beiden Hydroxylgruppen von vornherein enthaltenden Pyron gebildet.

Die Tatsache, daß die Isomerisierung beim substituierten 3-Nitramino-pyridin mit den von Tschitschibabin verwendeten Säuren nicht gelang, legte den Gedanken nahe, auch in diesem Falle die Umlagerung in konz. Bromwasserstoffsäure zu versuchen. Das 3-Nitramin wurde nach der Tschitschibabin'schen Vorschrift dargestellt und die Umlagerung wie beim Aethoxynitramin versucht. Die Versuche fielen alle negativ aus. Es ließ sich keine entsprechende Amino-nitro-Verbindung gewinnen. Es muß also angenommen werden, daß eine Isomerisierung erst durch die Aethoxylgruppe in 4-Stellung ermöglicht worden ist, die wahrscheinlich ein Wasserstoffatom am Pyridinkern so anregt, daß eine Substitution durch die Nitrogruppe erfolgen kann.

Das 4-Aethoxy-3-amino-x-nitro-pyridin XIII (Bei der nebenstehenden Abbildung ist angenommen worden, daß die Nitrogruppe bei der Umlagerung nach Para-Stellung gegangen ist. Damit soll die Konstitution aber noch nicht festgelegt sein.) ist eine hellgelb gefärbte Substanz mit basischem Charakter. Gegen siedende, wässrige Natronlauge ist es durchaus beständig. Selbst bei längerem Kochen konnte keine Abspaltung von Ammoniak beobachtet werden. Ganz im Gegensatz zum 3-Nitro-4-amino-pyridin [31]), das beim Kochen mit Natronlauge unter Abspaltung von Ammoniak in das 4-Oxy-3-nitro-pyridin übergeht. Dies ist ein Verhalten vieler aromatischer o- und p-Amino-nitro-Verbindungen. Die Wahrscheinlichkeit, daß hier ein o- oder p-Amino-nitro-derivat vorliegt, ist also schon durch diese Tatsache verringert. Auf weitere Versuche, die über die bisher unbekannte Stellung der Nitrogruppe am Pyridinkern Aufschluß bringen sollten, soll an anderer Stelle zurückgekommen werden.

Die Amino-nitro-Verbindung läßt sich unter denselben Bedingungen wie das 3-Amino-pyridin und das 4- Aethoxy-3-amino-pyridin diazotieren. Eine Tatsache, die auch im gewissen Sinne gegen eine 2-Stellung der Nitrogruppe spricht, denn im allgemeinen lassen sich o-Amino-nitro-Derivate nur schlecht diazotieren. Das Diazoniumsalz der vorliegenden Ver-

---

30) Kirpal, M. **23**, 240, 246.
31) E. Koenigs, Mileds u. Gurlt, B. **57**, 1183, (1924).

bindung kuppelt glatt mit alkalisäer Naphtollösung zu einem rot-violetten Farbstoff von großer Beständigkeit gegen saure und alkalische Agentien. Der Farbstoff zieht mit violett-roter Farbe auf Wolle und tannin-gebeizte Baumwolle auf. Hierbei ist zu erwähnen, daß die Amino-nitro-Verbindung auch schwach färberische Eigenschaften besitzt. Wolle wird von dieser Substanz hellgelb gefärbt.

Die Reduktion der Nitrogruppe führt zu einem sehr unbeständigen, luftempfindlichen Diamin. Die Reduktion wurde mit Zinkstaub und verdünnter Schwefelsäure durchgeführt. Aus der sodaalkalischen Lösung konnte das 4-Aethoxy-3,x-diamino-pyridin ausgeäthert werden. Die Aetherlösung färbte sich erst rot, dann violett und schließlich dunkelblau. Bei dem Versuch der Isolierung wurden nur stark gefärbte Oxydationsprodukte erhalten. Da das Diamin auch als Salz nicht rein zu erhalten war, wurde es in der ätherischen Lösung mit Benzoylchlorid sofort zur Dibenzoylverbindung umgesetzt. Das 4-Aethoxy-3,x-dibenzoyl-diamino-pyridin ist ein beständiger Stoff, der analysiert werden konnte. Es ist gegen Natronlauge sehr beständig und wird nicht leicht gespalten. Für weitere Versuche mußte das Diamin jedesmal durch Reduktion der Amino-nitro-Verbindung neu dargestellt werden. Durch Schütteln der aetherischen Lösung mit verdünnter wässriger Salzsäure wurde die Lösung des salzsauren Salzes erhalten.

Ein Diazotierungsversuch ergab, daß das diazotierte Diamin mit β-Naphtol in alkalischer Lösung nicht mehr kuppelte. Die Ursache für dieses Verhalten könnte die Bildung eines Triazols sein. Gelänge es, ein entsprechendes Triazol zu isolieren, so wäre bewiesen, daß die Nitrogruppe bei der Umlagerung nach 2-Stellung gegangen ist. In der Pyridinreihe sind Triazole, die bei Diazotierung von o-Diaminen entstehen, bekannt. Ein Triazol war jedoch aus dem untersuchten Diamin nicht zu erhalten, eine Tatsache, die wiederum gegen ein o-Diamin spricht. Ein m-Diamin dürfte aus naheliegenden Gründen ein weniger empfindlicher Stoff sein, als der hier untersuchte, denn die Oxydation zu farbigen Produkten deutet ja immer auf die Ausbildung einer chinoiden Struktur des 6-Ringes hin, die aber bei einem m-Diamin nicht möglich ist. Daß die Nitrogruppe bei der Umlagerung nach 5-Stellung, also in m-Stellung zur Aminogruppe gegangen sein könnte, würde außerdem gegen die Regel verstoßen, daß bei Umlagerungen von Nitraminen die Nitrogruppe stets die o- oder p-Stellung bevorzugt, wenn auch die 3- oder 5-Stellung für den Eintritt negativer Substituenten allgemein bevorzugt ist. Aber nach

den gemachten Erfahrungen waren unerwartete Reaktionen bei der substiuierten Pyridinen nicht selten. Die p-Stellung besitzt also bisher die größte Wahrscheinlichkeit. Das Unvermögen des Diazoniumsalzes zu kuppeln, wäre damit allerdings noch nicht geklärt, jedoch bei der großen Empfindlichkeit der Amine gegen Oxydationsmittel verständlich.

Zur endgültigen Klärung der Frage der Konstitution blieb jetzt nur noch die Möglichkeit, das 4-Aethoxy-3-amino-x-nitro-pyridin durch Entfernen des 4-ständigen Substiuenten in ein bekanntes Amino-nitro-derivat, bzw. durch Reduktion in ein bekanntes Diamin überzuführen. Da sämtliche Diamino-pyridine bekannt sind, dürfte eine Identifizierung nicht schwer fallen. Zu diesem Zweck sollte der 4-ständige Aethylaether gespalten und die freie OH-Gruppe durch Chlor ersetzt werden. Das Chlor sollte dann durch Reduktion mit nascierendem Wasserstoff entfernt werden.

Das Aethoxy-amino-nitro-pyridin wurde deshalb mit konz. wässriger Salzsäure 3 Stunden im Einschmelzrohr auf 130° erhitzt, um zur Oxyverbindung zu gelangen. Das Ergebnis war völlig unerwartet. Es wurde eine Substanz mit ausgesprochen sauren Eigenschaften erhalten, deren Analysen ergaben, daß es sich um ein Dioxy-chlor-pyridin handelte XIV. Sowohl die Nitrogruppe als auch die Aminogruppe waren durch Chlor bzw. durch die OH-Gruppe ersetzt worden. Es ließ sich natürlich nicht aussagen, welches Atom nun durch Chlor und welches durch Hydroxyl ersetzt worden war. (Bei der obigen Abbildung ist willkürlich angenommen worden, daß die Nitrogruppe durch OH und die Aminogrruppe durch Halogen ersetzt worden ist.) Die Dioxy-chlor-Verbindung gibt keine Eisenchloridreaktion, wobei allerdings berücksichtigt werden muß, daß das Chloratom diese Reaktion stören könnte. Außerdem ist die Verbindung, was die Wasserlöslichkeit anbetrifft, durch den Eintritt eines Halogenatoms weitgehend verändert worden. Die Dioxy-pyridine sind nämlich durchweg leicht wasserlösliche Substanzen, während das vorliegende Dioxy-chlor-pyridin in Wasser fast unlöslich ist, was natürlich eine Eisenchloridreaktion unmöglich macht. Auch in Alkohol ist die Substanz sehr schwer löslich, so daß die Farbreaktion auch in alkoholischer Lösung erschwert wird.

Nun ist schon von Koenigs, Gerdes u. Sirot [32]) beobachtet worden, daß die Nitrogruppe am Pyridin bei der energischen Behandlung mit Halogenwasserstoffsäure durch Halogen ersetzt

---

[32]) Koenigs, Gerdes u. Sirot, B. **61**, 1027, (1928).

wird. Eine ähnliche Reaktion könnte hier vonstatten gegangen sein. Eine Substitution der Aminogruppe durch Hydroxyl ist ja eine bei o-Amino-nitro-Verbindungen häufig beobachtete Tatsache. Ein Ersatz durch Halogen ist mir allerdings nicht bekannt.

Da nun der hier eingeschlagene Weg auch keine Klarheit über die Stellung der Nitrogruppe im 4-Aethoxy-3-amino-x-nitro-pyridin gebracht hatte, muß die Frage der Konstitution offen gelassen werden.

Ueber den Einfluß der Aethoxylgruppe in 4-Stellung bei der hier untersuchten Reihe kann abschließend folgendes gesagt werden: Die Eigenschaften des 3-Nitramino-pyridins werden durch den o-ständigen Substituenten erheblich verändert. Insbesondere scheint der Substituent an einer Stelle des Kerns auflockernd auf das Wasserstoffatom zu wirken, sodaß im Gegensatz zum 3-Nitramino-pyridin hier eine Isomerisierung möglich ist. Bemerkenswert ist auch die große Stabilität des Aethers, der wie der beschriebene Versuch zeigt, selbst bei der Behandlung mit siedender Bromwasserstoffsäure nicht sofort gespalten wird, sondern erst bei Anwendung einer Temperatur, die mit Halogenwasserstoffsäure nur im Einschmelzrohr zu erreichen ist.

Um womöglich einen Einblick in die Konstitution der erwähnten Oxyhalogenverbindungen zu erhalten, wurde im folgenden die Einführung von Halogen in das 4-Pyridon nochmals versucht.

Über die Chlorierung von 3,5-Dibrom- und 3,5-Dijod-4-pyridon.

Um zu einem 3-Brom-4-pyridon zu gelangen, wurde der Versuch unternommen, das 4-Pyridon mit der berechneten Menge Brom in Eisessig zu bromieren. Dabei entstand jedoch nur 3,5-Dibrom-4-pyridon XV, das bereits von Ost [33]) durch Bromieren von 4-Oxy-pyridin mit Bromwasser erhalten worden ist. (Die Leichtigkeit, mit der diese Substitution schon bei Zimmertemperatur vor sich geht, ist übrigens wieder ein Beweis, wie sehr ein Substituent am Pyridin den Eintritt weiterer Substituenten begünstigt.) Es wurde die Hälfte des Oxy-pyridins in das Dibromderivat übergeführt, während die andere Hälfte unbromiert blieb. Durch weitere Bromzugabe wurde auch die restliche Menge bromiert.

[33]) Ost, J. pr. Ch. (2), **29**, 66.

Es war nun eine interessante Aufgabe, zu untersuchen, ob die von zwei Bromatomen flankierte Hydroxylgruppe durch Chlor ersetzt werden könnte. Durch Umsetzung mit Phosphorpentachlorid und Phosphoroxychlorid wurde auch ein 4-Chlor-3,5-dibrom-pyridin in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten. XVI. Die neue Substanz besitzt alle Eigenschaften, die man von einem Trihalogenpyridin erwarten kann. Gegenüber dem bei über 300° liegenden Zersetzungspunkt des 3,5-Dibrom-4-pyridons, schmilzt das Chlor-dibrom-pyridin schon bei 101°. Ein Verhalten, das durch den Ersatz der Hydroxylgruppe durch Halogen seine Erklärung findet. Die Hydroxylgruppe erhöht ja bekanntlich den Schmelzpunkt einer Substanz beträchtlich. Die Basizität ist im Vergleich zum Dibrom-pyridon, das nur noch saure Eigenschaften besaß, etwas erhöht. Die basischen Eigenschaften des Pyridinkerns sind aber immerhin so abgeschwächt, daß die Substanz nur in konz. Mineralsäuren löslich ist. Beim Verdünnen mit Wasser wird das Salz so weitgehend hydrolytisch gespalten, daß die freie Base fast vollständig ausfällt. In Alkalien ist das Chlordibrom-pyridin unlöslich. Bei dem 3,5-Dibrom-4-oxy-pyridin schwächen die beiden Bromatome die Basizität des Pyridins ebenfalls soweit ab, daß eine Salzbildung selbst mit konz. Mineralsäuren nicht eintritt, während 4-Oxy-pyridin noch durchaus beständige Salze gibt.

Es hat sich also gezeigt, daß die beiden Halogenatome den Ersatz der Hydroxylgruppe durch Chlor nicht verhindern. Es ist erwähnenswert, daß z. B. 3,5-Dinitro-4-oxy-pyridin bei der Umsetzung mit Phosphorpentachlorid überhaupt nicht angegriffen wird.

Aus 3,5-Dijod-4-pyridon, das in ausreichender Menge von der I.G.Farbenindustrie A.G. zur Verfügung gestellt worden war, konnte in analoger Weise ein 4-Chlor-3,5-Dijod-pyridin XVII in ebenfalls sehr guter Ausbeute dargestellt werden, dessen Eigenschaften mit denen der eben beschriebenen Bromverbindung weitgehend übereinstimmen. Als Nebenprodukt konnte mit einer Ausbeute von ca. 2 % 4-Chlor-3-Jod-pyridin-XVIII isoliert werden. Als Erklärung für die Entstehung dieser Verbindung muß angenommen werden, daß in der Ausgangssubstanz etwas Monojod-pyridon enthalten war, das dann zum Chlorjod-pyridin chloriert wurde. Das 4-Chlor-3-jod-pyridin hat stärker basische Eigenschaften, als das Chlordijod-pyridin. Es ist auch in verdünnten Mineralsäuren löslich. Bemerkenswert ist bei den eben erwähnten Halogenpyridinen noch der eigentümliche süßliche Geruch, der etwas an Jodoform erinnert. Der Geruch haftet so an, daß er selbst nach gründ-

lichem Waschen der Hände nicht vollständig verschwindet. An den Kleidern haftet er tagelang.

Um zu einem 4-Hydrazino-3,5-dijod-pyridin zu gelangen, wurde das 4-Chlor-3,5-dijod-pyridin mit alkoholischer Hydrazinhydratlösung behandelt. Es entstand jedoch nur ein 4-Hydrazino-monojod-pyridin. Vermutlich wurde ein Jod-Atom durch Hydrazin reduktiv abgespalten.

Da wenig Aussicht bestand, durch näheres Studium dieser Trihalogenverbindungen Aufschluß über die Struktur des früher erhaltenen Dioxy-halogen-derivates zu erhalten, wurde diese Untersuchung eingestellt. Zwar würden bei der Inaktivität der Halogene in 3,5-Stellung und der Reaktionsfähigkeit des 4-ständigen Halogenatoms, sich gewiß zahlreiche interessante Umsetzungen durchführen lassen, doch würde dies den Rahmen dieser Arbeit überschreiten.

Beschreibung der Versuche.

4-Oxy-3-nitro-pyridin.

Zu der Darstellung des 4-Oxy-3-nitro-pyridins, das als Vorstufe für die beiden eigentlichen Ausgangssubstanzen meiner Arbeit: Das 4-Aethoxy-3-amino-pyridin und das 4-Hydrazino-3-nitro-pyridin gebraucht wurde, benutzte ich die Vorschrift von Koenigs und Freter [34]) mit folgender kleinen Variation: 50 g trockenes 4-Pyridonnitrat wurden portionsveise unter Umschwenken in 140 ccm konz. Schwefelsäure eingetragen und auf dem Wasserbad bis auf etwa 60° erwärmt. Dann wurden 20 ccm rauchende Salpetersäure hinzugefügt, und die Temperatur weiter langsam gesteigert. Bei 60° bis 70° setzte eine mäßige Stickoxydentwicklung ein, wobei sich die Lösung braun färbte, und die Temperatur bis auf 115° stieg. Nach einer halben Stunde war die Nitrierung beendet. Es wurde noch eine weitere halbe Stunde auf dem Wasserbad erwärmt, dann abgekühlt und auf Eis gegossen. Beim Abstumpfen der Hauptmenge der Säure mit Natronlauge oder Ammoniak, fiel das 4-Oxy-3-nitro-pyridin als fast weißer, schwach hellgelber, kristalliner Niederschlag aus, der abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Trockenschrank bei 60° bis 70° getrocknet wurde. Der Schmelzpunkt der Substanz liegt bei 277° bis 278° (aus Wasser unkristallisiert). Ausbeute: 39 g.

---

34) E. Koenigs u. K. Freter, B. **57**, 1187, (1924).

4-Aethoxy-3-nitro-pyridin.

75 g 4-Oxy-3-nitro-pyridin wurden nach den Angaben von Koenigs und Freter [35]) im Schliffkolben mit aufgesetztem Kühlrohr mit Phosphorpentachlorid und etwas Phosphoroxychlorid chloriert. Durch Abdestillieren des Phosphoroxychlorids, das sich bei der Reaktion gebildet hatte, und Abkühlen, wurde das salzsaure 4-Chlor-3-nitro-pyridin als ein schmutzig-weißer Kristallbrei erhalten. Unter Kühlung in Eis wurden 150 ccm Aethylalkohol hinzufügt. Das salzsaure Chlornitropyridin löste sich bei dauerndem Umschwenken unter Selbsterwärmung im Alkohol. Manchmal mußte auch durch vorsichtiges Erwärmen auf dem Wasserbad nachgeholfen werden. Unter Umständen kann sich die Lösung von selbst bis zum Sieden erhitzen. Man läßt langsam abkühlen und saugt nach einer Stunde den Kristallbrei des ausgeschiedenen, salzsauren 4-Aethoxy-3-nitro-pyridins ab. Die Ausbeute betrug 84 g. Aus der wässrigen Lösung konnte die Base mit Natriumcarbonat freigemacht werden. Sie scheidet sich bei Zimmertemperatur als schwach gelbliches, bald kristallin erstarrendes Öl ab. Schmp. 46°.

4-Hydrazino-3-nitro-pyridin.

7,5 g 4-Aethoxy-3-nitro-pyridin wurden in möglichst wenig wenig Alkohol gelöst und mit 5 g Hydrazinhydrat versetzt. Beim Erwärmen auf dem Wasserbad erstarrte die Lösung zu einem roten Kristallbrei, der abgesaugt wurde. Die Ausbeute betrug 4,2 g.

3-Nitro-pyridin aus 4- Hydrazino-3-nitro-pyridin.

Eine Lösung von 4,2 g 4-Hydrazino-3-nitro-pyridin in 100 ccm ca. 2 n Essigsäure, der 5 ccm Eisessig zugesetzt worden waren, wurden auf etwa 60° erwärmt. Dann wurden unter langsamer Steigerung der Temperatur bis auf 80°—90° portionsweise 9 g fein gepulvertes Kupferacetat hinzugefügt und dabei dauernd gerührt. Schon bei 60° setzt eine mäßige Stickstoffentwicklung ein, die bei 70°—90° heftig wurde. Dabei schied sich besonders an der Gefäßwand gelbrotes Cuprooxyd aus. Nach beendeter Gasentwicklung wurde noch 5 Minuten gekocht, filtriert und mit Ammoniak im Ueberschuß versetzt, um das überschüssige Kupfersalz komplex gebunden in Lösung zu halten. Die tief blaue Lösung wurde mehrmals ausgeaethert,

---

[35]) E. Koenigs u. K. Freter, B. 57, 1187, (1924).

die rotbraune Aetherlösung mit Pottasche getrocknet und der Aether abdestilliert. Der Rückstand war ein rotbraunes Öl, das beim Abkühlen in Eis strahlig kristallisierte. Die Base konnte über ihr Nitrat, das sich aus wenig verdünnter Salpetersäure umkristallisieren ließ, gereinigt werden. Aus dem Nitrat kann mit Natriumcarbonat die Base freigemacht werden. Sie ließ sich durch Lösen in Benzol und Fällen mit Ligroin reinigen. Die Base schmilzt bei 39° und konnte durch Mischschmelzpunkt mit 3-Nitro-pyridin, das durch Nitrierung von Pyridin nach Friedl [36]) dargestellt wurde, einwandfrei als 3-Nitro-pyridin identifiziert werden. Friedl gibt allerdings einen Schmelzpunkt von 41° an. Die Ausbeute an dem Rohprodukt der freien Base betrug 2,8 g.

3-Amino-pyridin.

Das 3- Amino-pyridin wurde durch Reduktion des 3-Nitro-pyridins mit Zinnchlorür und konz. Salzsäure nach Friedl [37]) reduziert. Auch die Reduktion mit Natriumsulfid gelang, doch war die Ausbeute schlecht, da zu ca. 30 % 3-Hydrazo-pyridin entstand, das durch seinen Schmelzpunkt identifiziert werden konnte.

15 g 3-Nitro-pyridin wurden mit einer Lösung von 80 g Natriumsulfid in 200 ccm Wasser auf dem Wasserbad erhitzt. Die Lösung erwärmte sich dabei selbst stark. Nach ¾ Stunden war die Reduktion beendet; es hatte sich dabei 3-Hydrazo-pyridin als sehr schwer löslicher kristalliner Niederschlag abgeschieden, der abgesaugt wurde. Der Schmelzpunkt und die Eigenschaften dieser Substanz stimmten mit denen des bekannten 3-Hydrazo-pyridins überein.

Die übrige Lösung wurde mehrmals ausgeaethert, der Aether mit Pottasche getrocknet und abdestilliert. Der Rückstand war ein bald erstarrendes Öl, das aus Benzol-Ligroin umkristallisiert den Schmelzpunkt von 65° zeigte und somit als 3-Amino-pyridin identifiziert worden war. Die Ausbeute betrug 5 g.

Acetyl-3-nitro-pyridylhyrazin-chlorhydrat.

4 g 4-Hydrazino-3-nitro-pyridin wurden unter schwachem Erwärmen in 20 ccm Essigsäureanhydrid gelöst und mit 5 g Acetylchlorid versetzt. Es fiel sofort ein Teil des salzsauren

---

[36]) Friedl, B. 45, 428, (1912).
[37]) Friedl, B. 45, 428, (1912).

Acetylderivats aus. Beim Verdünnen mit Aether schied sich der Rest des Salzes ab. Die freie Acetylverbindung läßt sich aus der wässrigen Lösung durch Neutralisieren mit Natriumcarbonat nicht frei machen, da mit Soda, Alkali und Ammoniak ein tief rot gefärbtes Salz entsteht, das wahrscheinlich das leicht lösliche Alkalisalz einer Verbindung mit chinoider Struktur sein dürfte. Dieses Verhalten erinnert an das Nitropyridyl-hydrazin, dessen ebenfalls tief rot gefärbte Alkaliverbindung sich schon bei mäßigem Erwärmen unter Stickstoffentwicklung entfärbte. Im Gegensatz zu diesem Salz des freien Nitro-pyridyl-hydrazins verträgt die Verbindung selbst längeres Kochen, ist also durchaus hitzebeständig. Durch Ansäuren läßt sich die Färbung wieder rückgängig machen. Der Umschlagspunkt beim Neutralisieren des salzsauren Acetyl-nitropyridyl-hydrazins ist außerordentlich scharf. Das salzsaure Salz ist fast weiß mit einem Stich ins gelbliche. Die Ausbeute ist quantitativ. Das salzsaure Salz schmilzt bei 268° unter Zersetzung.

4,227 mg Substanz	0,885 ccm N (21°, 751 mm)
$C_7H_8O_3N_4$: HCl	Ber.: N 24,09
	Gef.: N 24,02

3,4-Pyrido-3-methyl-1′, 2′, 4′-triazin.

0,9 g des salzsauren Acetyl-3-nitro-4-pyridyl-hydrazins wurden in eine Lösung von 20 g Zinnchlorür in 25 ccm konz. Salzsäure eingetragen und auf dem Wasserbad erwärmt. Die Lösung färbte sich bald gelb und ließ das Zinndoppelsalz des Dihydrotriazins in kurzen orange-gelben Nädelchen auskristallisieren. Nachdem die Kristallisation in der Kälte vervollständigt war, wurde das Salz mit Hilfe einer Glasfritte abgesaugt und mit konz. Salzsäure gewaschen. In Wasser ist das Zinndoppelsalz sehr leicht löslich. Es färbt sich bei längerem Stehen an der Luft durch Oxydation zum Doppelsalz des Triazins bald rot. Durch Schwefelwasserstoff läßt es sich nicht zerlegen. Das Zinn ließ sich beim Veraschen des Salzes im Rückstand als Zinndioxyd nachweisen. Das Salz läßt sich aus Alkohol umkristallisieren. Die Ausbeute betrug 1,2 g.

Das Zinndoppelsalz wurde 10 Minuten mit ca. 2 n Natronlauge zum Sieden erhitzt. Dabei färbte sich die Lösung dunkelrotbraun. Es wurde noch bis zur Sättigung Pottasche hinzugefügt und dann erschöpfend ausgeaethert. Die rote Aetherlösung wurde auf dem Wasserbade abdestilliert und der rote kristalline Rückstand aus hochsiedendem Ligroin umkristalli-

siert. Das Pyrido-methyl-triazin bildet prachtvolle, große, rote Blättchen, die bei 110° schmelzen. Das Triazin ist sehr leicht löslich in Wasser, Alkohol, Aether und Benzol. Die Base bildet mit Mineralsäuren rot gefärbte Salze. Die Ausbeute betrug 0,1 g.

4,226 mg Substanz. 8,990 mg CO_2, 1,550 mg H_2O
$C_7H_6N_4$ Ber.: C 57,53, H 4,10
Gef.: C 58,02, H 4,10

3-Nitro-pyridyl-4-hydrazon des Acetessigsäureaethylesters.

3 g 4-Hydrazino-3-nitro-pyridin wurden in 20 ccm Eisessig unter schwachem Erwärmen gelöst und mit 2,6 g Acetessigester versetzt. Die gelbe Lösung wurde dann etwa 15 Minuten am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Dabei färbte sich die Lösung bald dunkler. Es wurde langsam mit Wasser verdünnt, wobei sich das Hydrazon als gelbe kristalline Masse ausschied. Die Ausbeute war nahezu quantitativ. Das Hydrazon läßt sich aus Wasser umkristallisieren und bildet hellgelbe Nadeln, die bei 123° schmelzen. Es ist löslich in heißem Wasser und Alkohol. In Mineralsäuren löst es sich mit gelber und in Alkalien mit roter Farbe. Die rote Farbe verschwindet auch nicht beim Kochen.

Alle Versuche, aus dem Hydrazon durch Alkoholabspaltung das Pyrazolon darzustellen, mißlangen. Sowohl bei der direkten Kondensation des Nitro-pyridyl-hydrazins mit Acetessigester, als auch bei längerem Kochen der beiden Komponenten in Eisessig entstand stets das Hydrazon. Bei dem Versuch, die Kondensation in Eisessig im Einschmelzrohr bei 160° durchzuführen, konnten nur braune Zersetzungs- oder Polymerisationsprodukte isoliert werden.

5,274 mg Substanz, 0,945 ccm N (20°, 763 mm)
$C_{11}H_{14}O_4N_4$ Ber.: N 21,05
Gef.- N 20,96

4-Aethoxy-3-amino-pyridin.

5 g 4-Aethoxy-3-nitro-pyridin wurden in eine Lösung von 18 g Natriumsulfid in 30 ccm Wasser eingetragen. Die Lösung, der noch 1—2 g Natriumhydrosulfid hinzugefügt wurden, wurde 15 Minuten bis zum schwachen Sieden erhitzt und eine halbe Stunde auf dem siedenden Wasserbad weiter erwärmt. Aus der Lösung, die reichlich konzentriert war, hatte sich das 4-Aethoxy-3-amino-pyridin als auf der Oberfläche schwimmen-

des, fast farbloses Oel abgeschieden. Nach dem Abkühlen wurde ausgeaethert, der Aether mit Pottasche getrocknet und abdestilliert. Das zurückbleibende gelbe Oel erstarrte bald kristallin. Das Aethoxy-amino-pyridin konnte durch Lösen in Benzol und Fällen mit Ligroin gereinigt werden. Es bildet rein weiße Nädelchen vom Schmelzpunkt 52°, die sich bei längerem Stehen an der Luft rötlich färben. Die Substanz ist leicht löslich in Wasser, Alkohol, Benzol und Aether. Mit Säuren bildet sie Salze. Das Nitrat der Base schmilzt bei 145°.

34,3 mg Substanz,; 76,4 mg CO_2, 22,4 mg H_2O.
$C_7H_{10}ON_2$ Ber.: C 60,86, H 7,24
Gef.: C 60,75, H 7,23

Diazotierung des 4-Aethoxy-3-amino-pyridins.

Die Diazotierung des Amins gelingt glatt in salz- oder schwefelsaurer Lösung mit der berechneten Menge Natriumnitrit. Die Diazoniumsalzlösung ist äußerst beständig und entwickelt selbst bei längerem Kochen keinen Stickstoff. Die Kupplungsfähigkeit wird durch halbstündiges Erhitzen auf Siedetemperatur nicht wesentlich beeinträchtigt.

Eine Probe der Diazoniumsalzlösung wurde zu einer Lösung von β-Naphtol in Natronlauge gegeben. Im alkalischen Medium entstand ein leuchtend roter Farbstoff. Der Farbstoff zieht mit hellorange-roter Farbe auf Wolle auf. Die gefärbte Faser hat jedoch ein blasses, unscheinbares Aussehen.

Eine weitere Probe der Diazoniumsalzlösung wurde mit verdünnter Ammoniaklösung neutralisiert. Es schied sich ein gelbliches Oel ab, das sich bald unter Schmierenbildung rot färbte. Vermutlich handelt es sich um das leicht zersetzliche Diazoanhydrid des 4-Aethoxy-3-amino-pyridins. Beim Ansäuern löste sich alles glatt, und die Lösung nahm eine prachtvolle rote Farbe an, während die Diazoniumsalzlösung vorher nur schwach gelblich gefärbt war. Eine nähere Untersuchung in dieser Richtung wurde nicht unternommen.

Schließlich wurde eine Probe der Diazoniumsalzlösung mit etwas Kupferpulver (Kupferbronze) versetzt. Es setzte schon bei Zimmertemperatur eine lebhafte Stickstoffentwicklung ein. Die Verbindung hatte nach beendeter Zersetzung ihre Kupplungsfähigkeit vollkommen verloren. Alle Versuche, aus der Lösung eines mit Kupferpulver zersetzten Diazoniumsulfats die Oxyverbindung, die doch theoretisch entstanden sein müßte, zu isolieren, mißlangen. Aus der sodaalkalischen Lösung konnte durch Ausaethern in 20%iger Ausbeute 4-Aethoxy-pyridin ge-

wonnen werden. Aus der Aetherlösung wurde durch vorsichtiges Zutropfen von konz., aber nicht rauchender Salpetersäure (1,4), die Base als Nitrat gefällt und durch Lösen in Alkohol und Fällen mit Aether gereinigt. Bei der Darstellung des Nitrats aus der Aetherlösung der Base gibt man zweckmäßig keinen Ueberschuß an konz. Salpetersäure zu. Bei Zugabe des ersten Tropfen Salpetersäure trübt sich die Lösung beim Umschütteln. Nach einigen Sekunden setzt sich bald der kristalline Niederschlag des Nitrats ab, sodaß eine Trübung bei weiterer Zugabe von Salpetersäure in der klaren darüber stehenden Schicht des Aethers erkannt werden kann. Der Endpunkt der Fällung ist so leicht zu bestimmen. Gegen das Ende der Fällung wird die Salpetersäure nicht mehr tropfenweise hinzugegeben, sondern nur ein mit Säure benetzter Glasstab etwas eingetaucht. Auf diese Weise kann ein größerer Ueberschuß an Salpetersäure, der mit dem Aether in unliebsame Reaktion treten könnte, vermieden werden. Das 4-Aethoxy-pyridin ist von Peratoner [38]) als eine bei 96° siedende Flüssigkeit von pyridinähnlichem Geruch beschrieben. Diese Eigenschaft kam der vorliegenden Base ebenfalls zu, wobei noch ihre Leichtflüchtigkeit hervorzuheben ist. Da die Substanzmenge zur Bestimmung des Siedepunktes nicht ausreichte, wurde das Aethoxy-pyridin durch eine Analyse seines salpetersauren Salzes identifiziert.

5,149 mg Substanz.; $C_7H_9ON \cdot HNO_3$ — 0,682 ccm N (24°, 754 mm) Ber.: N 15,05 Gef.: N 15,10

4-Aethoxy-3-chlor-pyridin aus 4-Aethoxy-3-diazoniumchlorid nach Sandmeyer.

0,8 g 4-Aethoxy-3-amino-pyridin wurden in 15 ccm verdünnter Salzsäure gelöst und mit einer Lösung von 0,4 g Natriumnitrit in Wasser unter Eiskühlung diazotiert. Die Diazoniumsalzlösung wurde in eine auf etwa 60° erwärmte Lösung von 1 g Cuprochlorid in 20 ccm konz. Salzsäure langsam unter anhaltendem Rühren eingegossen, wobei eine lebhafte Stickstoffentwicklung einsetzte, die bei weiterem Erwärmen nach 10 Minuten beendet war. Die Lösung wurde dann mit Ammoniak im Überschuß versetzt und ausgeaethert. Aus der getrockneten Aetherlösung wurde durch vorsichtigen Zusatz von 1—2 Tropfen konz. Salpetersäure, das Nitrat des 4-Aethoxy-3-chlor-

[38]) Peratoner, Azarello, R. A. L. (5), **15**, I, 142.

pyridins in feinen, weißen Nadeln gefällt, die aus Alkohol-Aether umkristallisiert, einen Schmelzpunkt von 171° zeigten. Die freie Base ist ein in Wasser wenig lösliches, farbloses, leichtflüchtiges Öl von eigentümlich süßlichem Geruch. Die Base gibt ein hellgelbes Pikrat, das bei 164° schmilzt. Das 4-Aethoxy-chlor-pyridin ist in Säuren unter Salzbildung leicht löslich und kann mit Soda wieder freigemacht werden. Die Ausbeute war schlecht und betrug im Höchstfalle 30 % der Theorie.

3,695 mg Substanz: 0,402 ccm N (20°, 751 mm)
$C_7H_8ON \cdot HNO_3$ Ber.: N 12,69
Gef.: N 12,53

4-Aethoxy-3-brom-pyridin.

3 g 4-Aethoxy-3-amino-pyridin wurden in 20 ccm halbkonzentrierter Bromwasserstoffsäure gelöst und mit 1,5 g Natriumnitrit unter guter Kühlung diazotiert. Zu der Diazoniumsalzlösung wurden nach und nach 0,3 g Kupferpulver gegeben und auf dem Wasserbad erwärmt bis die Stickstoffentwicklung beendet war. Dann wurde mit Ammoniak im Überschuß versetzt und ausgeäthert. Aus der Aetherlösung konnte das Nitrat des 4-Aethoxy-3-brom-pyridins wie im vorigen Versuch gewonnen und gereinigt werden. Die Base, die mit Soda freigemacht werden konnte, ist ein in Wasser schwer lösliches schwach gelbliches Öl von süßlichem Geruch. Es entspricht in seinen Eigenschaften vollkommen dem im vorigen Versuch beschriebenen Chlorderivat. Es ist ebenfalls sehr leicht flüchtig. Das Nitrat der Base schmilzt bei 175°—176°. Das Pikrat zeigt einen Schmelzpunkt von 169°—170°. Die Ausbeute betrug 2 g freie Base.

4,255 mg Substanz: 0,370 ccm N (21°, 755 mm)
$C_7H_8ONBr \cdot HNO_3$ Ber.: N 10,57
Gef.: N 10,03

1 g 4-Aethoxy-3-brom-pyridin wurde mit einem Überschuß von Natriumalkoholat in abs. Alkohol im Einschmelzrohr 5 Stunden auf 130° erhitzt. In einer Probe der mit Wasser verdünnten und mit Salpetersäure angesäuerten Lösung ließen sich mit Silbernitrat keine Bromionen nachweisen. Das Aethoxy-brom-pyridin konnte unverändert zurückerhalten werden.

4-Aethoxy-3-jod-pyridin.

1 g 4-Aethoxy-3-amino-pyridin wurde in schwefelsaurer Lösung mit 0,6 g Natriumnitrit diazotiert und in eine erwärmte,

wie folgt bereitete Lösung langsam eingegossen: 2 g Kupfersulfat wurden in 20 ccm Wasser gelöst und mit einer Lösung von 10 g Kaliumjodid in 25 ccm Wasser versetzt, wobei sich das zuerst ausgeschiedene Kupferjodid z. T. wieder löste. Bei dem Hinzufügen der Diazoniumsulfatlösung entwickelte sich reichlich Stickstoff, und Jod schied sich in größeren Mengen aus. Es wurde solange Natriumbisulfat hinzugefügt, bis sich die Lösung entfärbt, und der Jodüberschuß am Boden des Gefässes gesammelt hatte. Von dem Jod wurde dekantiert, die Lösung filtriert und mit Ammoniak im Überschuß versetzt. Dabei trübte sich die Lösung, und das 4-Aethoxy-3-jod-pyridin schied sich als gelbliches Öl ab. Es wurde ausgeäthert, der Aether mit Pottasche getrocknet und das Nitrat der Base in der bekannten Weise gefällt und gereinigt. Die freie Base ist ein gelbliches, süßlich riechendes Öl. Der Geruch ist noch intensiver als bei den beiden anderen Halogenderivaten. Das salpetersaure Salz schmilzt bei 166°—167°, das hellgelbe Pikrat bei 175°. Die Ausbeute betrug 0,3 g an der freien Base.

5,137 mg Substanz:	0,412 ccm N (24°, 749 mm)
$C_7H_8ONJ \cdot HNO_3$	Ber.: N 8,97
	Gef. N 9,08

0,5 g 4-Aethoxy-3-jod-pyridin wurden im Einschmelzrohr mit einem Überschuß von Natriumaethylat in abs. Alkohol 4 Stunden auf 130° erhitzt. Nach dieser Behandlung ließen sich in einer angesäuerten Probe der Lösung mit Silbernitrat deutlich Jodionen nachweisen. Doch wurde daneben auch noch unverändertes Aethoxy-jod-pyridin gefunden. Um die Umsetzung zu vervollständigen, wurden nochmals 0,5 g Aethoxy-jod-pyridin mit Natriumalkoholat diesmal 6 St. im Einschmelzrohr auf 160° erhitzt. Danach konnte kein Aethoxy-jod-pyridin mehr gefunden werden. Theoretisch hätte das 3,4-Diaethoxy-pyridin entstanden sein müssen. Dieser neue Stoff müßte ausgesprochen basische Eigenschaften haben, da die durch den Pyridinstickstoff verursachte Basizität von den verätherten Hydroxylgruppen nicht geschwächt wird. Die alkoholische Lösung wurde daher mit viel Wasser verdünnt und ausgeäthert. Nach dem Trocknen des Aethers konnte in der bekannten Weise das kristalline, weiße Nitrat einer Base gewonnen werden, das durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt als das Nitrat des 4-Aethoxy-pyridins identifiziert werden konnte. Außer dieser bereits schon einmal unerwartet erhaltenen Substanz konnte trotz der verschiedensten Aufarbeitungsmethoden kein anderes Reaktionsprodukt isoliert

werden. Es ließ sich weder aus sodaalkalischer, noch aus saurer Lösung eine andere Substanz als das erwähnte Aethoxy-pyridin extrahieren. Auch das Extrahieren des Eindampfrückstandes der sodaalkalischen Lösung mit Alkohol hatte keinen Erfolg.

4-Aethoxy-3-cyan-pyridin.

4 g Aethoxy-amino-pyridin wurden in 50 ccm verdünnter Schwefelsäure gelöst und mit 2 g Natriumnitrit, die in 40 ccm Wasser gelöst waren, unter Eiskühlung diazotiert. Vorher waren 12 g Kupfersulfat in 60 ccm Wasser gelöst und mit einer Lösung von 15 g Kaliumcyanid und 35 ccm Wasser vermischt worden. Zu dieser Lösung von Kaliumcuprocyanid, die auf dem Wasserbad auf etwa 60° erwärmt worden war, wurde die Diazoniumsalzlösung langsam und portionsweise während 10 Minuten gegossen. Die Stickstoffentwicklung ging unter starkem Schäumen und Freiwerden von Cyanwasserstoff vor sich. Gegen das Ende der Reaktion begann sich die freie Cuprocyanwasserstoffsäure auszuscheiden. Es wurde noch ca. $^1/_2$Stunde auf dem Wasserbad erwärmt und nach dem Abkühlen mit Ammoniak im Überschuß versetzt. Die Lösung wurde erschöpfend ausgeäthert, der Aether getrocknet und abdestilliert. Der Rückstand, ein rotbraunes Öl, das bald kristallin erstarrte, konnte aus Ligroin umkristallisiert werden. Die hellbräunlich, gelben, derben Nadeln schmelzen bei 85—86°. Das Aethoxy-cyan-pyridin ist sehr schwer löslich in Wasser, leicht löslich in Aether, Benzol und Alkohol. Das salzsaure Salz schmilzt bei 148°—151°. Die Ausbeute betrug 3 g.

3,907 mg Substanz:	0,641 ccm N (20°, 751 mm)
$C_8H_8ON_2$	Ber.: N 18,91
	Gef.: N 18,91

Verseifung des 4-Aethoxy-3-cyan-pyridins.

Die Verseifung des Nitrils wurde sowohl in saurer als auch in alkalischer Lösung versucht. Zur Durchführung der sauren Verseifung wurde 1 g des Nitrils mit 15 ccm konz., wässriger Salzsäure im Einschmelzrohr 3 Stunden auf 130° erhitzt. Es empfiehlt sich nicht mehr als 1 g des Nitrils auf einmal im Bombenrohr zu verseifen, da das Rohr sonst leicht durch den Überdruck des bei der Aetherspaltung entstehenden Chloräthyls gesprengt werden kann, was einmal geschah, als ich 2 g

Nitril auf einmal ansetzte. Beim Oeffnen des Bombenrohres entwich das Chloräthyl und brannte mit grünlicher Flamme ab. Nach dem Abkühlen kristallisierte aus der klaren gelblichen Lösung eine weiße, grob kristalline Substanz aus. Der Stoff wurde auf der Glasfritte abgesaugt und mit wenig konz. Salzsäure gewaschen. Nach dem Umkristallisieren mit Wasser zeigte er den Schmelzpunkt 257°. Kirpal [39]) gibt für die 4-Oxy-nicotinsäure einen Schmelzpunkt von 250° an. Die Analyse zeigt jedoch, daß es sich um die vermutete Oxy-nicotinsäure handelte. Außerdem zeigte der Mischschmelzpunkt, der mit einer auf anderem Wege dargestellten 4-Oxy-nicotinsäure, die ebenfalls bei 257° schmolz, keine Depression. Das Filtrat wurde zur Trockene gedampft und der Rückstand, der neben den von der Verseifung herrührenden Ammoniumsalzen noch Oxy-nicotinsäure enthielt, aus Wasser umkristallisiert. Die Substanz hatte alle von Kirpal beschriebenen Eigenschaften. Mit Kupferacetat in essigsaurer Lösung bildet die Oxy-nicotinsäure ein schwer lösliches, blaßblaues Kupfersalz. Die Ausbeute betrug 0,8 g.

4,770 mg Substanz: 8,990 mg CO_2, 1,590 mg H_2O
4,786 mg Substanz: 0,428 ccm N (19°, 752 mm)
$C_6H_5O_3N$. Ber.: C 51,79, H 3,59, N 10,07
Gef.: C 51,40, H 3,72, N 10,34

Eine weitere Probe des Nitrils wurde mit alkoholischer Kalilauge 5 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Es war nach dieser Zeit keine Verseifung der Cyangruppe erfolgt. Das Nitril konnte unverändert zurückerhalten werden.

Da der Versuch, die Verseifung durchzuführen, ohne daß die Aethergruppe angegriffen wird, fehlgeschlagen war, versuchte ich über einen salzsauren Iminoäther zur gesuchten 4-Aethoxy-nicotinsäure zu gelangen. Zu diesem Zweck wurden 1,5 g des Nitrils in 50 ccm abs. Alkohol gelöst und unter Einleiten von trockenem Chlorwasserstoffgas 2 Stunden auf dem Wasserbad unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die abgekühlte alkoholische Lösung wurde mit viel Aether versetzt, wobei sich ein kristalliner Niederschlag bildete, der abgesaugt wurde. Es handelte sich jedoch nicht um den vermuteten, salzsauren Iminoäther, sondern um das salzsaure Salz des unveränderten Nitrils, aus dem mit Soda die Base erhalten werden und durch Mischschmelzpunkt mit dem bereits vorhandenen Aethoxy-cyan-pyridin identifiziert werden konnte.

---

[39]) Kirpal, M. 23, 240, 246.

Die folgenden Versuche hatten das Ziel durch Veresterung der Oxy-nicotinsäure und Verätherung der Hydroxylgruppe zu einem Aethoxy-nicotinsäure-ester zu gelangen.

4-Aethoxy-nicotinsäure-äthylester.

Es sollte in dem folgenden Versuch durch Chlorierung der Oxy-nicotinsäure ein reaktionsfähiges Chlor-nicotinsäure-chlorid geschaffen werden, das mit Alkohol zu dem gesuchten Aethoxy-nicotinsäureester umgesetzt werden konnte.

1 g 4-Oxy-nicotinsäure wurde in einem Kolben mit Kühlrohr mit 4 g Phosphorpentachlorid und 4 ccm Phosphoroxychlorid vermischt und auf dem Babotrichter bei kleiner Flamme 1 Stunde bis zum Sieden des Phosphoroxychlorids erhitzt. Am Anfang mußte die Masse vorsichtig und unter dauerndem Umschwenken über freier Flamme erhitzt werden bis ein ziemlich dünnflüssiger Brei entstanden war. Dann erst konnte auf dem Babotrichter weiter zum Sieden erhitzt werden. Während der Reaktion war eine stetige Entwicklung von Chlorwasserstoff zu beobachten. Nach etwa ½ Stunde hatte sich alles klar gelöst, worauf noch eine weitere ½ Stunde zum schwachen Sieden erhitzt wurde. Schließlich wurde die Hauptmenge des überschüssigen Phosphoroxychlorids im Vakuum abdestilliert. Beim Abkühlen erstarrte das Produkt kristallin. Unter guter Eiskühlung (besser ist eine Kältemischung) wurden 20 ccm Alkohol vorsichtig hinzugefügt. Es setzte eine am Anfang recht heftige Reaktion ein, bis die Phosphorchloride zerstört waren. Die klare alkoholische Lösung wurde darauf auf dem Wasserbad 1 Stunde unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Da sich das salzsaure Salz des Esters beim Zusatz von Aether nicht abschied, wurde die alkoholische Lösung mit 60 ccm Wasser verdünnt und zur Entfernung der Phosphorsäureester mehrmals ausgeäthert. Darauf wurde mit Soda im Überschuß versetzt, worauf sich der Ester als milchige Trübung ausschied. Es wurde ausgeäthert, der Aether getrocknet und abdestilliert. Der Rückstand war ein gelbliches, angenehm riechendes Öl, das auch beim Kühlen mit Eis nicht kristallisierte. Da die Menge von 0,8 g zu einer Destillation nicht ausreichte, wurde durch abermaliges Lösen in trockenem Aether und Fällen mit konz. Salpetersäure das Nitrat dargestellt, das aus Alkohol-Aether umkristallisiert und analysiert werden konnte. Das salpetersaure Salz des 4-Aethoxy-nicotinsäure-äthylesters kristallisiert in feinen, farblosen Nadeln, die bei 146° schmelzen. Das Nitrat ist wie alle bisher dargestellten salpetersauren

Salze, die eine Aethoxylgruppe besitzen, sehr leicht wasserlöslich. Auch die Löslichkeit dieser Nitrate in Alkohol ist so groß, daß sie sich schwer aus reinem Alkohol umkristallisieren lassen. Am besten hat sich das Lösen in warmen Alkohol und nachfolgendes Fällen mit Aether bewährt. Die freie Base ist mit Alkohol-Aether und Benzol mischbar, dagegen nicht mit Wasser. Die Ausbeute an der freien Base des Aethoxy-nicotinsäure-äthylesters betrug 0,8 g.

4,448 mg Substanz: 7,640 mg CO_2, 2,270 mg H_2O
5,546 mg Substanz: 0,451 ccm N (21°, 746 mm)
$C_{10}H_{13}O_3N \cdot HNO_3$ Ber.: C 46,51, H 5,42, N 10,85
Gef.: C 46,84, H 5,70, N 11,26

Zur Darstellung des 4-Aethoxy-nicotinsäure-diäthylamids wurden 0,8 g 4-Aethoxy-nicotinsäure-äthylester in 10 ccm abs. Alkohol gelöst und mit 0,3 g 98%igem Diäthylamin 4 Stunden im Einschmelzrohr auf 120° erhitzt. Zur Entfernung des überschüssigen Diäthylamins wurde die alkoholische Lösung auf dem Wasserbad eingedampft bis der Geruch des Diäthylamins verschwunden war. Es blieb ein bräunliches Öl zurück, das beim Kühlen mit Eis kristallin erstarrte. Die Base wurde in der bekannten Weise über ihr Nitrat gereinigt. Die freie Base ist ein bei Zimmertemperatur fast farbloses und geruchloses Öl, das sich mit Alkohol, Benzol und Aether mischt, nicht dagegen mit Wasser. Die Analyse des Nitrats ergab ein rd. 2 % zu geringen Wert für N. Die freie Base schmilzt sehr unscharf bei 20°—23°. Das Pikrat der Base schmilzt bei 166° bis 167°. Die Analyse des Pikrats ergab folgenden Wert:

4,140 mg Substanz: 0,540 ccm N (24°, 754 mm)
$C_{12}H_{18}O_2N_2 \cdot C_6H_3O_7N_3$ Ber.: N 15,52
Gef.: N 14,87

Für eine genauere Untersuchung reichte die vorhandene Substanzmenge leider nicht aus. Größere Mengen der Ausgangssubstanz wurden nicht mehr dargestellt, da, wie schon erwähnt, von anderer Seite eine bessere Darstellungsweise für die Oxy-nicotinsäure gefunden worden war.

4-Aethoxy-3-nitramino-pyridin.

0,5 g 4-Aethoxy-3-amino-pyridin wurden in 7 ccm konz. Schwefelsäure eingetragen, wobei dauernd gut gekühlt wurde. Unter weiterer Kühlung mit Eis wurden 3 ccm rauchende Salpetersäure (1,5) hinzugefügt. Es wurde 5 Minuten bei Zimmertemperatur stehengelassen, worauf sich alles klar gelöst hatte. Die orangerote Lösung wurde auf Eis gegossen. Es fiel

ein weißer, kristalliner Niederschlag aus, der abgesaugt und mit Wasser gewaschen wurde. Das Nitramin wurde durch Lösen in verdünnter Ammoniaklösung und Wiederausfällen mit Essigsäure gereinigt. Aus heißem Wasser läßt es sich nicht umkristallisieren, da es sich beim Lösen in der Hitze zersetzt. Das Nitramin hat amphotere Eigenschaften und löst sich in Alkalien und Ammoniak, sowie in konz. Mineralsäuren. In organischen Lösungsmitteln ist es unlöslich. In reinem Zustande ist es mehrere Tage haltbar, doch zersetzt es sich manchmal schon nach einigen Stunden und zerfließt dabei zu einer schmierigen, hellgelblichen Masse. Die Ausbeute betrug bei diesem Versuch 0,4 g; im übrigen wechselte sie jedoch stark, ohne daß eine bestimmte Ursache für dieses Verhalten zu erkennen war. Im allgemeinen wirkt es sich auf die Ausbeute günstig aus, wenn die Reaktion bei der Nitrierung schon nach relativ kurzer Zeit unterbrochen wird. Wahrscheinlich wird auf diese Weise eine Zersetzung des gebildeten Nitramins verhindert. Das 4-Aethoxy-3-nitramino-pyridin bildet feine weiße Nadeln und schmilzt bei 91° unter lebhafter Zersetzung.

5,038 mg Substanz:	1,01 ccm N (22°, 753 mm)
$C_7H_9O_3N_3$	Ber.: N 22,95
	Gef.: N 22,99

Umlagerung des 4-Aethoxy-3-nitramino-pyridins.

1 g 4-Aethoxy-3-nitramino-pyridin wurde in 10 ccm konz. Bromwasserstoffsäure gelöst und langsam bis zum Sieden erhitzt. Dabei erfolgte eine reichliche Gasentwicklung und das Auftreten von Bromdämpfen war zu beobachten. Sobald keine Bromdämpfe mehr zu bemerken waren und die Lösung klar gelb gefärbt war, wurde mit Wasser verdünnt und mit festem Kaliumcarbonat im Überschuß versetzt. Es fiel ein gelber kristalliner Niederschlag des 4-Aethoxy-3-amino-x-nitro-pyridins aus, der abgesaugt und mit Wasser gewaschen wurde. Aus Wasser umkristalisiert, schmolzen die gelben, derben Nadeln bei 131°. Die Amino-nitro-Verbindung ist löslich in heißem Wasser und Alkohol, etwas löslich in Aether und Benzol, leicht löslich in Säuren. In Alkalilösung ist die Substanz in der Kälte unlöslich. Sie ist gegen Alkalien auch in der Hitze sehr beständig. Im Gegensatz zum 4-Amino-3-nitro-pyridin entwickelt sie auch bei längerem Kochen mit Natronlauge kein Ammoniak. Die Ausbeute betrug 0,55 g. Das gelbe Pikrat der Base schmilzt bei 131—132°, das salzsaure Salz zeigte einen Schmelzpunkt von 159—161°.

5,512 mg Substanz: 9,125 mg CO_2, 2,370 mg H_2O
3,761 mg Substanz: 0,758 ccm N (24°, 748 mm)
$C_7H_9O_3N_3$ Ber.: C 45,90, H 4,91, N 22,95
Gef.: C 45,14, H, 4,81, N 22,80

Die Umlagerung wurde auch in konz. Schwefelsäure und in einem Gemisch von Eisessig und Essigsäureanhydrid, wie es auch Tschitschibabin für seine Isomerisationsversuche mit dem 3-Nitramino-pyridin benutzte, versucht, wobei in entsprechender Weise verfahren wurde. Aus den betreffenden Lösungen ließen sich jedoch beim Neutralisieren keine Isomerisationsprodukte erhalten. Die sodaalkalischen Lösungen wurden daher zur Trockene gedampft und mit Alkohol extrahiert. Durch Eindampfen der alkalischen Lösung ließ sich jedoch nur ein gelbbraunes Öl gewinnen, das nicht zur Kristallisation zu bringen war. Aus der bromwasserstoffsauren Lösung konnte in äußerst geringer Menge ein ähnliches öliges, gelbliches Produkt ausgeäthert werden, das sich mit Wasser mischte. Aber weder in diesen noch in anderen genannten Fällen konnte jedoch das erhaltene Produkt als 4-Aethoxy-3-oxy-pyridin identifiziert werden.

Schließlich wurde auch das Verhalten des Nitramins gegen konz. Salzsäure untersucht. Eine Probe der Substanz, etwa 0,3 g, wurde in konz. Salzsäure eingetragen und einmal kurz bis zum beginnendem Sieden erhitzt. Ein Teil der Lösung wurde darauf mit Kaliumjodid und Stärkelösung versetzt. Eine intensive Blaufärbung yeigte die Anwesenheit von elementarem Jod an, das nur durch die bei der Reaktion entstandenes Chlor in Freiheit gesetzt worden sein konnte. In dieser Beziehung scheint die Reaktion in Salzsäure also analog wie in Bromwasserstoffsäure verlaufen zu sein. Ein Isomerisationsprodukt ließ sich beim Neutralisieren nicht erhalten.

Das Aethoxy-amino- nitro- pyridin gab beim Erhitzen mit Essigsäureanhydrid, dem 1—2 Tropfen konz. Schwefelsäure zugefügt worden waren, ein Acetylderivat, das einen Schmelzpunkt von 185—186° zeigte.

Analyse des Acetylderivates:
3,597 mg Substanz: 0,583 ccm N (18°, 754 mm)
$C_9H_{11}O_4N_3$ Ber.: N 18,66
Gef.: N 18,86

---

40) Tschitschibabin, B. **60**, 2433, (1927).

Verhalten des 4-Aethoxy-3-amino-x-nitro-pyridins gegen Natriumnitrit:

Eine Probe der Substanz wurde in verdünnter Salzsäure gelöst und mit einem Überschuß von Natriumnitrit unter Eiskühlung diazotiert. Dabei entfärbte sich die vorher gelbe Lösung vollständig. Die Diazoniumssalzlösung ist gegen höhere Temperaturen etwas weniger beständig als die des 4-Aethoxy-3-amino-pyridins. Die Kupplungsfähigkeit war aber immerhin nach kurzem Kochen in etwas geringerem Maße erhalten geblieben. Die Diazoniumsalzlösung kuppelt mit alkalischer β-Naphtollösung zu einem rotvioletten Farbstoff, der mit rotvioletter Farbe auf Wolle und tanningebeizte Baumvolle aufzieht. Der Farbstoff ist gegen Säuren und Alkalien recht beständig. Der aus der alkalischen Lösung abgesaugte Farbstoff wurde durch Lösen in Alkohol und Wiederausfällen mit Wasser gereinigt. Die Analysenwerte wichen jedoch erheblich von den zu der angenommenen Konstitution gehörenden Werten ab.

Verhalten des 3-Nitramino-pyridins gegen Bromwasserstoffsäure.

Das 3-Nitramino-pyridin wurde mit einer geringfügigen Variation nach den Angaben von Tschitschibabin [40]) dargestellt: 4,5 g 3-Amino-pyridin wurden in 25 ccm konz. Schwefelsäure unter Eiskühlung eingetragen. Dann wurde schwach erwärmt, bis sich alles klar gelöst hatte. Unter stetigem Rühren wurde in der Kältemischung bis auf —2° gekühlt, wobei eine breiartige kristalline Masse von 3-Amino-pyridin-sulfat entstand. Ohne mit der Kühlung aufzuhören, wurden 4,5 g rauchende Salpetersäure (1,5) auf einmal zugesetzt und umgerührt. Die Mischung wurde darauf aus der Kältemischung genommen und unter dauerndem Rühren 20 Minuten bei Zimmertemperatur stehengelassen. Es hatte sich nach dieser Zeit alles klar gelöst. Die rote (Tschitschibabin gab eine gelbe Farbe an) Lösung wurde auf Eis gegossen und nach dem Schmelzen des Eises 120 g Bariumcarbonat und 500 ccm Wasser hinzugefügt und unter zeitweiligem Umschütteln 1 Stunde stehengelassen. Dann wurde von dem Bariumsulfat und -carbonat abfiltriert und das Filtrat mit Tierkohle geklärt. Die gelbe Lösung wurde darauf im Vakuum bis auf 40 ccm eingeengt und daraus, ohne das Bariumsalz des Nitramins zu isolieren, das 3-Nitramino-pyridin mit 10 ccm Eisessig gefällt. Das Nitramin war schon recht rein und hatte den von Tschitschibabin ange-

gebenen Schmelzpunkt von 174° (Tschitschibabin gibt 170—175° an.) Es schmilzt unter Zersetzung. Die Ausbeute betrug 2,5 g, während nach den vorliegenden Angaben nur etwa 0,7 g zu erwarten gewesen wären.

0,5 g des Nitramins wurden in analoger Weise wie beim Aethoxy-nitramino-pyridin mit 8 ccm konz. Bromwasserstoffsäure behandelt. Beim langsamen Erwärmen setzte eine stürmische Gasentwicklung, jedoch nur eine sehr geringe Bromentwicklung ein. Es wurde noch 10 Minuten zum Sieden erhitzt, mit Wasser verdünnt und mit Pottasche neutralisiert. Es fiel kein Niederschlag aus. Darauf wurde die Lösung auf dem Wasserbad bis zur Trockene eingedampft, und der pulverisierte Rückstand mit einem Alkohol-Benzol-Gemisch extrahiert. Die Alkohol-Benzol-Lösung wurde eingedampft. Es blieb ein gelbliches Öl zurück, das sich aber nicht als 3-Oxy-pyridin identifizieren ließ. Es ist noch erwähnenswert, daß beim Neutralisieren der bromwasserstoffsauren Lösung ein deutlicher Pyridingeruch auftrat.

Auch beim Eintragen des Nitramins in bis auf 120° Grad erhitzte konz. Schwefelsäure ließ sich keine Isomerisation erzielen. Das Nitramin, das in äußerst kleinen Portionen eingetragen wurde, verpuffte lebhaft, und die Lösung färbte sich dunkelbraun. Ein Amino-nitroderivat wurde nicht erhalten. Tchsitschibabin hatte die Isomerisation durch Eintragen in kalte Schwefelsäure und langsames Steigern der Temperatur versucht.

Verhalten des 4-Aethoxy-3-amino-x-nitro-pyridins gegen konz. Salzsäure bei höheren Temperaturen.

Es war das Ziel der folgenden Versuche, aus dem Aethoxy-amino-nitro-pyridin durch Spaltung der Aethergruppe zu einem entsprechenden Oxyderivat zu gelangen. 1 g der Substanz wurde in 15 ccm konz. Salzsäure gelöst und im Einschmelzrohr 3 Stunden auf 130° erhitzt. Beim Öffnen der Bombe brannte das entweichende Chloräthyl mit grünlicher Flamme ab, was als Zeichen dafür dienen konnte, daß die Spaltung vor sich gegangen war. Schon beim Verdünnen der salzsauren Lösung mit Wasser fiel ein aus feinen, fast farblosen, schwach rötlichen Nadeln bestehender Niederschlag aus, der abgesaugt und mit Wasser gewaschen wurde. Die Ausbeute betrug 0,8 g. Die Verbindung färbte sich ab 300° braun und schmolz bei 323° unter Zersetzung. Die Reinigung erfolgte durch Um-

kristallisieren aus Wasser unter Zusatz von Tierkohle. Die Substanz konnte so rein weiß erhalten werden.

Wie die Beilstein'sche Probe ergab, enthielt die Verbindung Halogen. Da es sich nicht um ein salzsaures Salz handelt, was durch die Abwesenheit von Chlorionen bewiesen wurde (mit Silbernitrat entsteht keine Fällung und beim Übergießen mit konz. Schwefelsäure kein freier Chlorwasserstoff), mußten ein oder mehrere Chloratome als Substituenten an den Pyridinkern gegangen sein. Wie die Analysen ergaben, war ein Dioxy-chlor-pyridin entstanden. Die Substanz hatte mehr saure als basische Eigenschaften, was durch die Anwesenheit der beiden Hydroxylgruppen erklärt wird. Sie ist löslich in konz. Mineralsäuren und leicht löslich in Alkali und Ammoniak. Unlöslich ist die Verbindung in allen organischen Lösungsmitteln. Mit Eisenchloridlösung gibt die Verbindung keine Färbung, was allerdings durch ihre geringe Löslichkeit in Wasser und Alkohol erklärt werden könnte.

12,102 mg Substanz:	12,180 mg AgCl
3,674 mg Substanz:	0,325 ccm N (24°, 753 mm)
$C_5H_4O_2NCl$.	Ber.: Cl 24,37, N 9,62
	Gef.: Cl 24,89, N 10,07

Reduktion des 4-Aethoxy-3-amino-x-nitro-pyridins.

0,5 g des Aethoxy-amino-nitro-pyridins wurden in verdünnter Schwefelsäure (1:4) gelöst und portionsweise 10 g Zinkstaub zugegeben. Nachdem alles Zink eingetragen war, wurde noch etwa 15 Minuten vorsichtig erhitzt, ohne daß die Lösung allzu sehr schäumte. Vom ungelösten Zink wurde abfiltriert und das Filtrat mit Ammoniak im Überschuß versetzt, bis sich das zuerst ausgeschiedene Zinkhydroxyd wieder gelöst hatte. Die Lösung, die jetzt die freie Base des Diamins enthalten mußte, färbte sich an der Luft schnell rot, violett und schließlich tiefblau. Es wurde schnell ausgeäthert, bevor die Oxydation zu weit fortgeschritten war. Auch die Aetherlösung nahm die eben beschriebenen Färbungen der Reihe nach an. Die Base war durch einfaches Abdestillieren des Aethers nicht unzersetzt zu erhalten. Um das salzsaure Salz zu gewinnen, wurde daher die Aetherlösung sofort mit verdünnter Salzsäure ausgeschüttelt. Doch bei dem Versuch, das Salz durch Eindampfen der wässrigen Lösung zu erhalten, zersetzte sich dieses teilweise unter Blaufärbung.

Es gelang schließlich, das 4-Aethoxy-3-x-diamino-pyridin als Dibenzoylderivat zu isolieren. Dabei wurde wie folgt verfahren: 1 g Aethoxy-amino-nitro-pyridin wurde mit Zinkstaub

und Schwefelsäure reduziert. Es wurde vom Zinkstaub abfiltriert, das Filtrat mit viel Natronlauge versetzt und ausgeäthert. Dem Aether wurde sofort tropfenweise ungefähr die berechnete Menge Benzoylchlorid zugesetzt, worauf sich die Aetherlösung durch Ausscheidung des salzsauren Benzoylderivates trübte. Durch Umschwenken wurde für eine gleichmäßige Verteilung gesorgt. Nach jedem neuen Tropfen Benzoylchlorid wurde mit verdünnter Natronlauge durchgeschüttelt, wobei die Trübung verschwand. Die Reaktion wird am zweckmäßigsten in einem kleinen Schütteltrichter durchgeführt, in den man die Aetherlösung und die Natronlauge gegeben hat. Nachdem alles Benzoylchlorid zugegeben war, wurde der Aether noch einmal mit Natronlauge und darauf mit Wasser gewaschen. Nach dem Abdestillieren des Aethers blieb das Dibenzoylderivat als weiße, kristalline Masse zurück, die aus Wasser umkristallisiert werden konnte. Das 4-Aethoxy-3-x-dibenzoyl-diamino-pyridin schmilzt bei 130—132°. Es ist löslich in starken Mineralsäuren, heißem Wasser und Alkohol; ferner in Aether und Benzol.

5,031 mg Substanz:	12,780 mg CO_2, 2,630 mg H_2O
6,687 mg Substanz:	0,682 ccm N (22°, 752 mm)
$C_{21}H_{19}O_3N_3$	Ber.: C 69,80, H 5,27, N 11,63
	Gef.: C 69,28, H 5,84, N 11,68

Verhalten des 4-Aethoxy-3,x-diamino-pyridins gegen Natriumnitrit.

Die durch Ausschütteln der Aetherlösung mit verdünnter Salzsäure im vorigen Versuch erhaltene wässrige Lösung des salzsauren Diamins wurde unter Eiskühlung mit einem Überschuß von Natriumnitrit diazotiert. Die vorher durch Luftoxydation schwach rot gefärbte Lösung färbte sich dabei gelblich, woraus zu schließen war, daß die Substanz mit der salpetrigen Säure in Reaktion getreten war. Die Lösung kuppelte jedoch nicht mit β-Naphtol in alkalischer Lösung.

Alle Versuche, aus der Lösung ein Triazol zu erhalten, womit ja die Ortho-Stellung der beiden Aminogruppen erwiesen wäre, schlugen fehl. Weder aus der neutralisierten Lösung, noch aus dem Rückstand der eingedampften Lösung ließ sich ein Triazol isolieren.

4-Oxy-3,5-dibrom-pyridin.

3 g 4-Pyridon wurden in 25 ccm Eisessig gelöst und mit etwas mehr als der berechneten Menge Brom versetzt. Das

Oxy-dibrom-pyridin fiel nach einigen Sekunden zum Teil aus. Bei Verdünnen mit Wasser schied sich schließlich alles ab. Es wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Der Schmelzpunkt, bzw. Zersetzungspunkt von 300° stimmt mit dem von Ost [41]) angegebenen überein. Die Ausbeute ist fast quantitativ. Die Substanz ist unlöslich in kaltem Wasser und allen organischen Lösungsmitteln. Sie löst sich leicht in Alkalien und Ammoniak, nicht dagegen in verdünnten Mineralsäuren. Sie läßt sich aus heißem Wasser umkristallisieren.

4-Chlor-3,5-dibrom-pyridin.

2 g 4-Oxy-3,5-dibrom-pyridin wurden mit 5 g Phosphorpentachlorid und einigen Tropfen Phosphoroxychlorid solange unter dauerndem Umschwenken über freier Flamme erhitzt, bis sich alles klar gelöst hatte, was etwa 20 Minuten dauerte. Dann wurde noch $^1/_2$ Stunde auf dem Babotrichter zum schwachen Sieden erhitzt. Das überschüssige Phosphoroxychlorid wurde abdestilliert, und die beim Abkühlen kristallin erstarrte Masse unter Eiskühlung mit Aethylalkohol versetzt, um die überschüssigen Phosphorchloride zu zerstören. Die gelbliche Lösung wurde mit 80 ccm Wasser verdünnt, worauf der allergrößte Teil des Chlor-dibrom-pyridins ausfiel. Es wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Das Chlor-dibrom-pyridin bildet feine, farblose Nadeln, die aus Wasser umkristallisiert wurden. Der Schmelzpunkt liegt bei 101°. Aus dem sauren Filtrat ließ sich durch Neutralisieren mit Soda noch eine geringe Menge des Chlor-dibrom-pyridins gewinnen. Das Chlor-dibrom-pyridin hat einen eigentümlich anhaftenden Geruch, der etwas an den Geruch des Jodoforms erinnert. Es ist leicht flüchtig, läßt sich mit Wasserdampf destillieren und löst sich leicht in Aether, Benzol, Alkohol und konz. Mineralsäuren. Die Ausbeute war fast quantitativ.

5,933 mg Substanz: 0,270 ccm N (21°, 751 mm)
$C_5H_2NBr_2Cl$ Ber.: N 5,16
Gef.: N 5,22

4-Chlor-3,5-dijod-pyridin.

10 g 3,5-Dijod-pyridon wurden mit 12 g Phosphorpentachlorid und 10 ccm Phosphoroxychlorid im Schliffkolben mit Kühlrohr chloriert. Dabei wurde wie im vorigen Versuch ver-

---

41) Ost, J. pr. Ch. (2), **29**, 66.

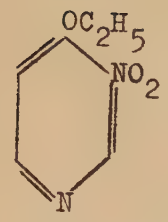
fahren. Nach dem Abkühlen wurde die kristallin erstarrte Masse solange mit Alkohol versetzt, bis keine Reaktion mehr eintrat. Darauf wurden 150 ccm Wasser zugesetzt und das abgeschiedene Chlor-dijod-pyridin abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Aus wässrigem Alkohol umkristallisiert, schmelzen die farblosen, sternförmig zusammengewachsenen Nädelchen bei 172°. Das Chlor-dijod-pyridin ist etwas löslich in Alkohol. Es ist leicht löslich in Aether und Benzol. Sehr schwer löslich ist es in kaltem Wasser. In konzertrierten Mineralsäuren löst es sich und fällt beim Verdünnen mit Wasser wieder aus. Die Auflbeute betrug 9 g. Die Substanz besitzt einen ähnlichen Geruch wie das Chlor-dibrom-pyridin, nur ist er etwas weniger intensiv, was vielleicht mit dem höheren Schmelzpunkt zusammenhängt.

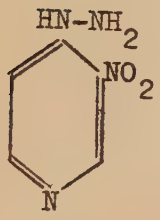
6,274 mg Substanz: 0,225 ccm N (20°, 757 mm)
$C_5H_2NClJ_2$ Ber.: N 3,83
Gef.: N 4,16

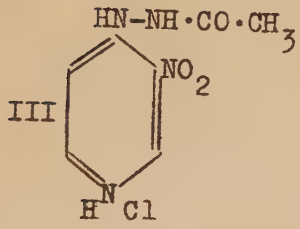
4-Chlor-3-jod-pyridin.

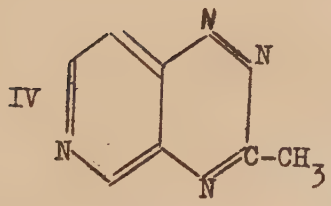
Aus dem salzsauer reagierenden Filtrat vom Chlor-dijod-pyridin konnte durch Neutralisieren mit Ammoniak noch in geringer Menge eine kristalline Substanz gewonnen werden, die einen Schmelzpunkt von 81—82° zeigte. Die Analyse ergab, daß es sich um ein Chlor-jod-pyridin handelte. Außerdem gelang die Identifizierung durch einen durchgeführten Mischschmelzpunkt mit von anderer Seite und auf einem anderen Wege dargestelltem 4-Chlor-3-jod-pyridin. Das Chlor-jod-pyridin schließt sich in seinem Verhalten eng an die beiden Trihalogenpyridine an. Es besitzt einen etwas stärker basischen Charakter als die Trihalogenderivate, was schon daraus hervorgeht, daß es auch in verdünnten Mineralsäuren löslich ist. Das Chlor-jod-pyridin bildet farblose Nadeln. Es ist löslich in Aether, Benzol und warmem Alkohol. Schwer löslich ist es in kaltem Wasser. Es wurde aus heißem Wasser umkristallisiert. Der Geruch ist dem des Chlor-dibrom-pyridins in Eigenart und Intensität vollkommen ähnlich. Die Ausbeute an dem isolierten Nebenprodukt betrug 0,2 g.

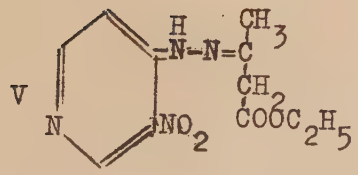
3,139 mg Substanz: 0,170 ccm N (20°, 750 mm)
C_5H_3NClJ Ber.: N 5,84
Gef.: N 6,22

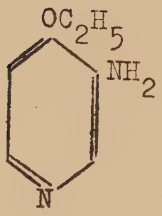
I 

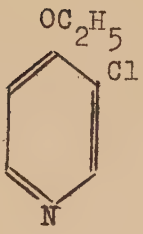
II 

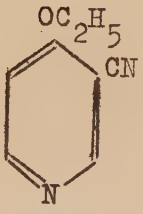
III 

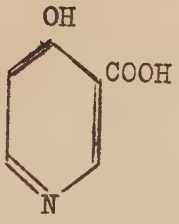
IV 

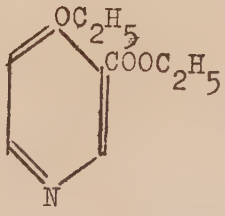
V 

VI 

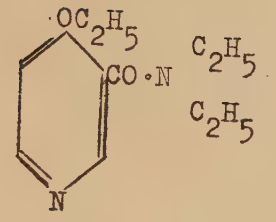
VII 

VIII 

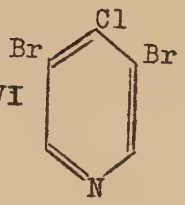
IX 

X 

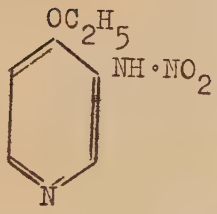
XI



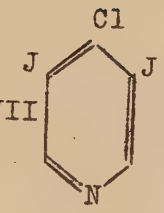
XVI



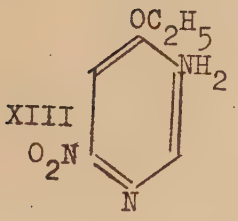
XII



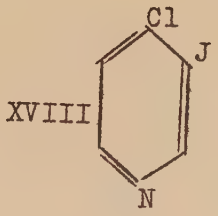
XVII



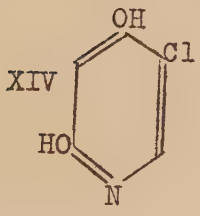
XIII



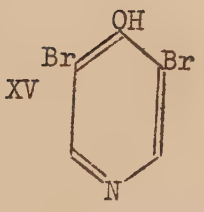
XVIII



XIV



XV



Lebenslauf.

Am 21. Mai 1914 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Hans Währmann in Breslau geboren. Ich bin evangelischer Konfession. Von Oktober 1920 bis Ostern 1924 besuchte ich die Vorschule v. Zawadsky und trat anschließend in die Sexta der Gerhart Hauptmann-Oberrealschule (jetzige Horst Wessel-Oberrealschule) ein. Die Reifeprüfung legte ich im März 1933 ab. Nachdem ich 5 Monate in einer Zigarren- und Tabakwarenfabrik in der Rheinpfalz volontiert hatte, ließ ich mich an der Universität Berslau immatrikulieren, wo ich mich dem Studium der Chemie zuwandte. Ich belegte Vorlesungen und Uebungen in den Fächern Chemie, physikalische Chemie, Physik und Mineralogie. Im November 1936 legte ich das erste Verbandsexamen ab und im Juni 1937 das zweite Verbandsexamen für Chemiker. Im August desselben Jahres begann ich mit der Anfertigung meiner Doktorarbeit unter der Leitung von Herrn Professor Dr. E. Koenigs.

Meine Lehrer waren die Herren Professoren: Koenigs, Hückel, Meyer, Schäfer, Suhrmann, Spangenberg.

Allen meinen verehrten Lehrern, besonders Herrn Prof. Dr. Koenigs spreche ich meinen Dank aus.

Horst Währmann.